

University of Groningen

Haemophilus "influenzae" (Pfeiffer) als ubiquitaire verwekker van acute en chronische etterige bronchitis

Mulder, Jacob

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
1937

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Mulder, J. (1937). *Haemophilus "influenzae" (Pfeiffer) als ubiquitaire verwekker van acute en chronische etterige bronchitis*. [, Rijksuniversiteit Groningen]. [S.n.].

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

HAEMOPHILUS „INFLUENZAE” (PFEIFFER)

ALS UBIQUITAIRE VERWEKKER VAN ACUTE
EN CHRONISCHE ETTERIGE BRONCHITIS

J. MULDER

STELLINGEN.

I

Elke theorie over de pathogenese van de lobaire en broncho-pneumonie moet noodzakelijk rekening houden met de type-verdeeling der pneumococcen en de algemeene beteekenis van de Haemophilus influenzae als bronchitisverwekker.

II

De bronchiëctasieën, optredende onmiddellijk in aansluiting aan corpora aliena in de bronchus, zijn een bewijs voor de opvatting, dat een bronchiëctase ontstaan kan, uitsluitend ten gevolge van endo-bronchitis.

III

De formule van O. FRANK betreffende de gevoeligheid van het manchets-manometer systeem bij het registreeren van den pols uit de bloeddrukmanchet:

$$y^r = \frac{1}{\frac{E_M E_w}{E_B} + E_M + E_w}$$

is onvolledig (O. FRANK. Haemodynamik 1911 (bladz. 234)).

IV

De sinusknoop in het hart is als een buffersysteem geschakeld tusschen de extra-cardiale vegetatieve impulsen en de heterotopie „tachycardie”-centra.

V

De Sumatraansche leptospira-infecties zijn niet veroorzaakt door zoetwater-leptospira (BAERMANN en ZUELZER), doch waarschijnlijk zijn o.a. de huisrat en mogelijk ook de reconvallescente patient het virusreservoir.

VI

Bij pneumococcenperitonitis en -meningitis diene men zoo spoedig mogelijk type-specifiek anti-serum toe.

VII

Bij meningitis „serosa” denke men aan de leptospirose van Weil en aan het bestaan van een „ménagementite bénigne des porchers”.

VIII

Het standpunt, dat een versche accidenteele wond nooit gesondeerd mag worden, is onjuist.

IX

Het z.g. beschermen of steunen van het perineum tijdens de partus heeft in de groote meerderheid der gevallen geen nuttig effect.

X

De conjunctivitis van KOCH WEEKS is veroorzaakt door een haemoglobinophiele bacterie, die niet identiek is aan die van PFEIFFER.

XI

Bij het onderwijs in de geneeskunde voere men filosofie en psycho-analyse als leervakken in.

XII

Het academische medische onderwijs moet er ook op gericht zijn den a.s. huisarts vraagstellingen mede te geven, die slechts hun oplossing kunnen vinden, door waarnemingen in de algemeene practijk.

HAEMOPHILUS „INFLUENZAE” (PFEIFFER)

HAEMOPHILUS „INFLUENZAE” (PFEIFFER)

ALS UBIQUITAIRE VERWEKKER VAN ACUTE
EN CHRONISCHE ETTERIGE BRONCHITIS

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN
DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE
RIJSUNIVERSITEIT TE GRONINGEN, OP
GEZAG VAN DEN RECTOR-MAGNIFICUS
DR. G. F. ROCHAT, HOOGLEERAAR IN DE
FACULTEIT DER GENEESKUNDE, TEGEN
DE BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT
DER GENEESKUNDE TE VERDEDIGEN OP
DINSDAG 6 JULI 1937 DES NAMIDDAGS TE
3 UUR PRECIES

DOOR

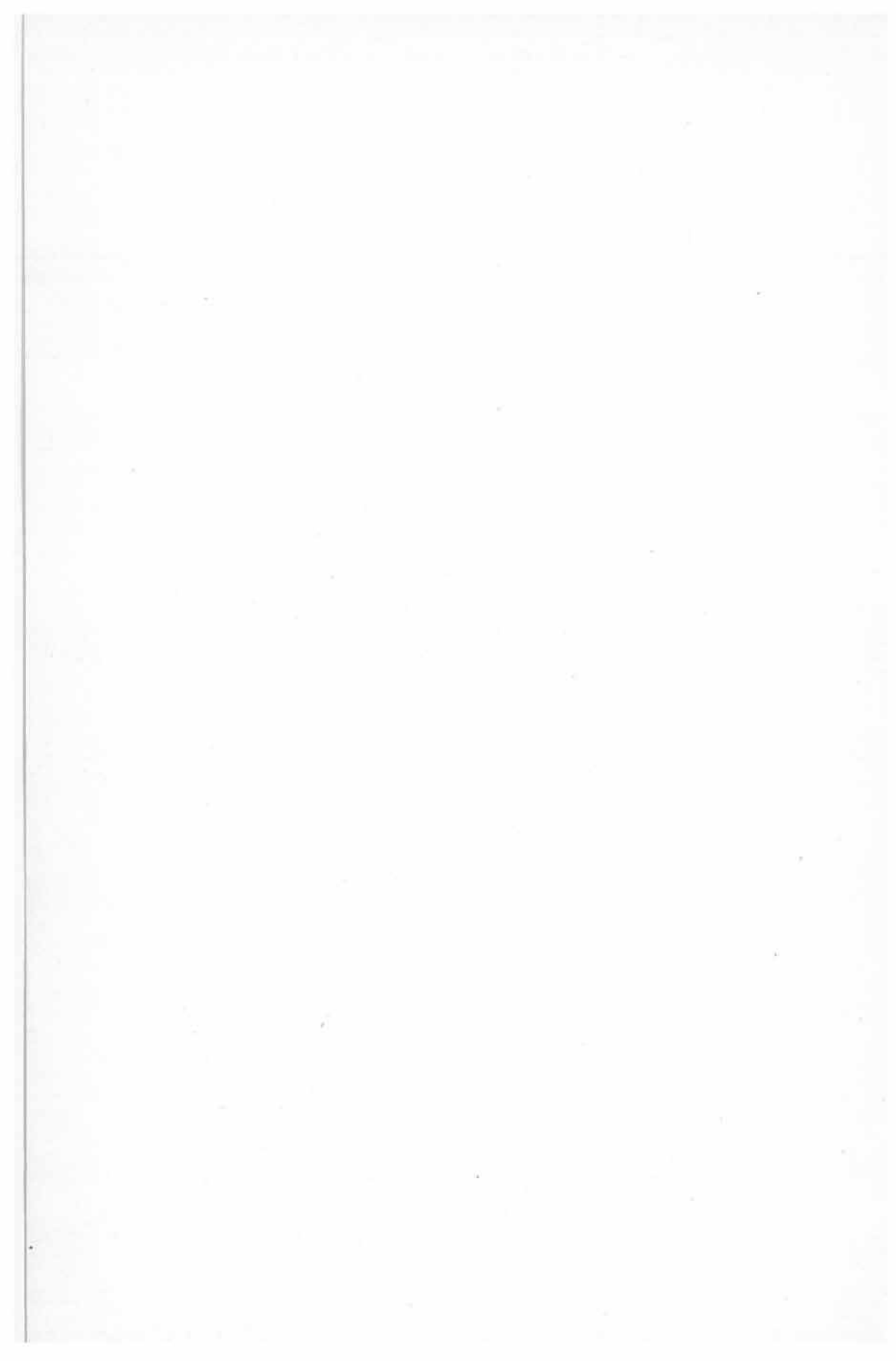
JACOB MULDER

GEBOREN TE STEENDEREN

VAN GORCUM & COMP. N.V.
ASSEN

AAN MIJN OUDERS

AAN MIJN VROUW



Het verschijnen van dit proefschrift biedt mij de gelegenheid mijn leermeesters der medische en philosophische Faculteit der Leidsche Universiteit te danken voor het onderwijs, dat ik van hen allen heb ontvangen.

Reeds in mijn studietijd werd de liefde voor morphologisch werk bij mij gewekt door Professor BARGE en Professor DROOGLEEVER FORTUYN, bij wien ik een jaar lang als assistent heb kunnen werken.

Na mijn terugkomst uit de Tropen, heb ik het groote voorrecht gehad in Groningen in de school van mijn promotor Professor POLAK DANIELS een internistenopleiding te mogen ontvangen.

Het stemt mij jegens hem tot groote dankbaarheid, dat hij mij daarnaast alle gelegenheid heeft gegeven en mij voortdurend zijn belangstellende hulp en steun heeft verleend bij het werk, dat noodig was ter voltooiing van dit proefschrift.

Zijn voorbeeld als clinicus en mensch zal mij steeds voor oogen blijven staan.

Velen hebben mij in den loop der jaren hun helpende hand toegestoken, waarvoor ik hen allen hier hartelijk dank zeg.

Veel aanmoediging ontving ik in Nederland steeds van Professor SNIJDERS, wiens belangstelling voor het hier behandelde vraagstuk evenzoo in de Tropen geboren werd.

In Indië waren Professor BONNE, Professor OTTEN en Dr. KIRSCHNER steeds bereid, mij hulp te verschaffen bij de beoordeeling van anatomische praeparaten en bacteriëncultures.

Aan Professor KAPSENBERG dank ik menige nuttige raadgeving en ik beschouw het als een gelukkig toeval, dat ik zijn vroeger werk over de Haemophilus „meningitides” in zijn nabijheid heb kunnen voortzetten.

Professor VOS en Dr. BEHR waren zoo vriendelijk, mij hulp te verleen en bij de studie der microscopische longpraeparaten.

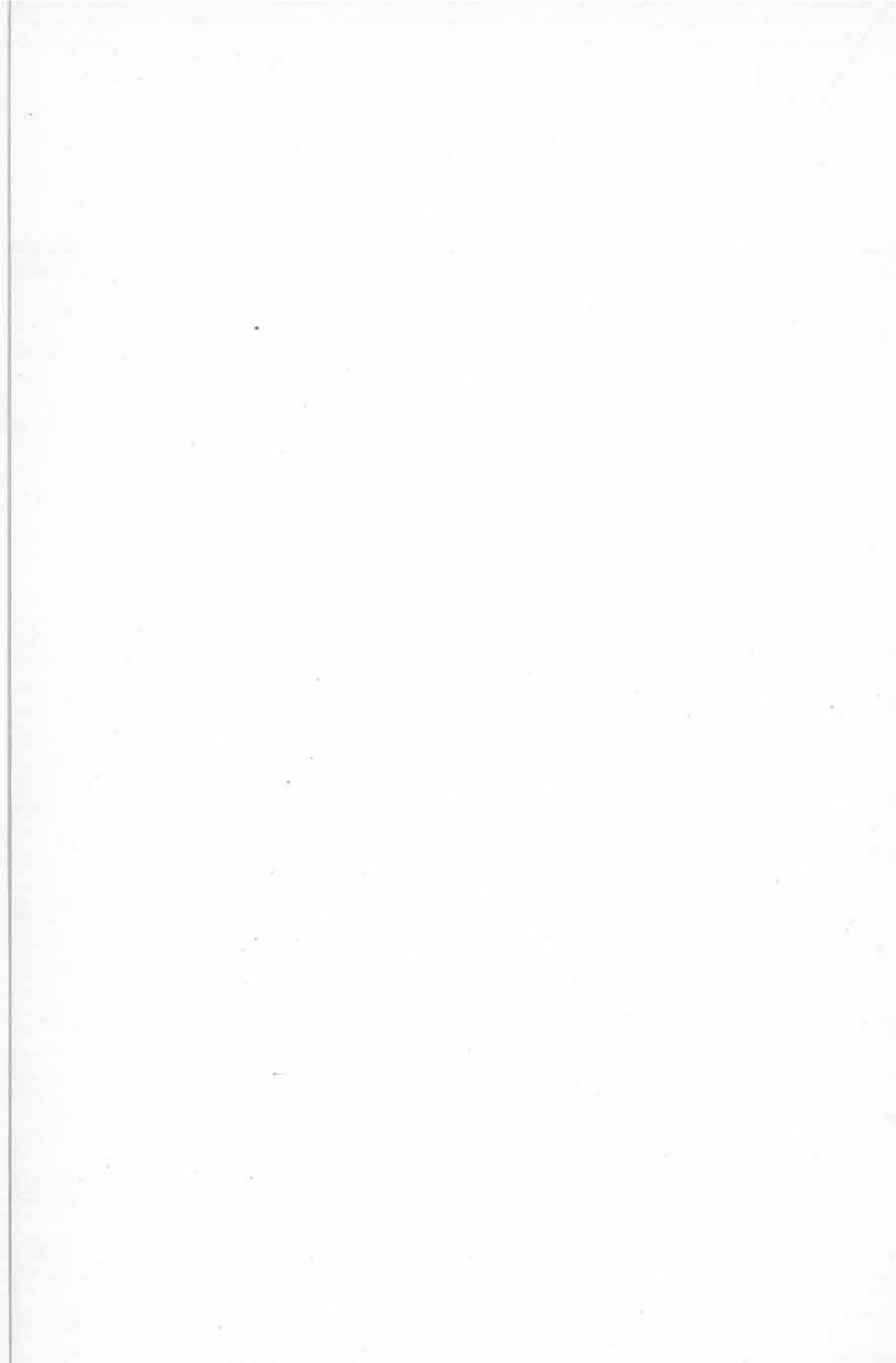
Verder komt dank toe aan de Collegae VAN DER MEER, LACROIX en OESEBURG, alsmede aan de dames LINDENBERG en NAUTA, die onderdeelen van deze studie met mij hebben bewerkt.

De prettige samenwerking met hen, die toen allen student waren, heb ik zeer op prijs gesteld.

De Heer Bos, medisch doctorandus en collega SCHOUTE hielpen mij bij het vervaardigen der micro-fotographieën.

Het rest mij nog een woord van hartelijken dank te richten tot mijn trouwen verpleger in de Tropen, den Heer DAJOH, voor zijn toegewijde hulp in het hospitaal der Mijnbouw Mij. Simau, alsmede aan het personeel en de zusters van de Groningsche kliniek en mijn vrouw, die allen steeds hebben klaar gestaan, om mij technische hulp te verschaffen en mij routinewerk uit de hand te nemen.

De in mijn tijd aanwezige Directie der Mijnbouw Mij. Simau zeg ik ten slotte dank voor den steun, dien ik bij de uitoefening van mijn beroep in hun dienst heb mogen ontvangen.



HOOFDSTUK I.

DE HUIDIGE KENNIS VAN DE AETIOLOGISCHE BETEKENIS VAN DE INFLUENZA-BACTERIE (PFEIFFER) VOOR DE INFLUENZA.

„So scheint mir bisher nichts gegen den Influenzabazillus als Erreger der Influenza zu zeugen. Irre ich mich, nun, auf die Dauer kann man doch nichts gegen die Wahrheit ausrichten. Wir Älteren aber wollen uns freuen, dass auch unsern Nachfolgern noch etwas zu erforschen übrig bleibt.“

RICHARD PFEIFFER (1921).

Inleiding.

Onze eigen onderzoeken over de pathogene betekenis van de influenza-bacterie van PFEIFFER zijn begonnen in de tropen in het jaar 1928 en werden in 1932 in Groningen voortgezet. Onze thans ruim acht-jarige ervaring inzake het voorkomen dezer bacteriën heeft dus betrekking op een tijd, die verschoond bleef van een influenza-pandemie. Vanzelfsprekend is daardoor onze aandacht gericht geweest op de aanwezigheid dezer bacterie bij de zoogenaamde endemische influenza en sporadische gevallen van acute en chronische luchtweginfecties en broncho-pneumoniën. Het spreekt echter van zelf, dat men de betekenis van de influenza-bacterie voor de alledaagsche pathologie der luchtwegen niet kan vaststellen, zonder een overzicht te hebben van de rol, die haar is toegekend als verwekker der pandemische influenza.

De literatuur over de influenza en de influenza-bacteriën is te uitgebreid, om ook maar eenigermate volledig in het kort weergegeven te kunnen worden.

Degene, die zich over den omvang hiervan een oordeel wil vormen, neme het werk ter hand van DAVID en ROBERT THOMSON¹⁾. Dit werk is een verzameling uittreksels uit de wereldliteratuur over de influenza en haar aetiologie en bevat in zijn registers een 4550-tal literatuurnummers. —

Wij beperken ons tot het volgende.

De kliniek der influenza.

Zoowel voor de kliniek en de epidemiologie als voor de bacteriologie is de studie van de influenza en haar aetiologie altijd moeilijk geweest.

¹⁾ D. en R. THOMSON. Annals of the PICKETT-THOMSON Research Laboratory; monograph XVI. Influenza. 1934. Baillière, Tindall en Cox, London.

De ziekteverschijnselen waargenomen gedurende de pandemieën van 1889—1893 en 1918—1921 ¹⁾ vormen in hoofdzaak de basis van onze huidige kennis van de influenza. In beide pandemieën waren de klinische beelden onderling zeer verschillend.

Bekend zijn de pogingen om tot een schematische indeeling der klinische symptomatologie te komen (LEICHTENSTERN ²⁾, STRUMPELL ³⁾). Zoo onderscheidt men bijv. 1) den febrielen, 2) nerveuzen, 3) rheumatoïden, 4) gastro-intestinalen, 5) katarrhalen en 6) pneumonischen vorm. Hoe weinig scherp de kliniek echter de influenza als ziekte kon omschrijven, blijkt uit het feit, dat bij het begin van de beide laatste pandemieën de influenza werd aangezien voor een „nieuwe” ziekte, of ook wel voor dengue-koorts.

Is tijdens de pandemieën de influenza dan meestal gemakkelijk te herkennen, waarbij dus de epidemiologie de ziekte mede kenmerkt, buiten de tijden der pandemieën blijft het voor den arts vaak onzeker of sporadische gevallen en kleinere epidemieën van kortdurende febriele „toestanden” en acute febriele bronchitides en (broncho)pneumonieën, welke bijna elken winter optreden, met het woord influenza kunnen worden aangeduid of niet. In de practijk ziet men vaak, dat bijv. elke acute koortsige infectie der luchtwegen eenvoudig influenza of griep wordt genoemd. In de klinische leerboeken is men critischer en wordt meestal geëischt, dat men slechts in tijden van pandemieën van influenza (vera) mag spreken (MATTHES ⁴⁾, STRUMPELL SAHLI ⁵⁾ e.a.).

In het algemeen erkent men echter daartegenover weer, dat het op klinische gronden niet mogelijk is sommige acute koortsige luchtweginfecties te onderscheiden van overeenkomstige ziektebeelden gedurende een influenza-pandemie (o.a. STRUMPELL, MÉNÉTRIÉ en STÉVENIN ⁶⁾.) Vele schrijvers deelen dan ook de opvatting, dat de influenza ook buiten tijden van pandemieën lokaal endemisch blijft heerschen, zij het dan ook met klinische varianten. Doch als b.v. ZÜLZER in 1886 mededeelt: „Nog heden heerscht de influenza, momenteel eindigt in Berlijn zelfs een groote epidemie, waarbij duizenden zijn ziek geweest”, dan vraagt men zich weer af: Was dit *dezelfde* influenza, die drie jaar later de geheele wereld doortrok en bij haar optreden in Berlijn zich aan *dezelfde* artsen als een nieuwe ziekte voordeed? (Geciteerd uit LEICHTENSTERN).

¹⁾ Het jaar van het eindigen van een influenza-pandemie is altijd eenigszins willekeurig gekozen. Bekend is, dat in de jaren na pandemieën zich telkens weer epidemieën van de ziekte voordoen.

²⁾ O. LEICHTENSTERN. Influenza. Nothnagels spez. Path. u. Therapie. Vol. 4. I. pp. 1-195. 1896.

³⁾ A. STRUMPELL-SEYFARTH. Spezielle Pathologie u. Therapie. 1920.

⁴⁾ M. MATTHES. Differentialdiagnose innerer Krankheiten. 1929.

⁵⁾ H. SAHLI. Klinische Untersuchungsmethoden. Bd. II. 1920.

⁶⁾ P. MÉNÉTRIÉ en H. STÉVENIN. La grippe. In: Nouveau traité de med. v. ROGER, WIDAL, TEISSIER. Bd. III.

Ook uit den naam: influenza „vera” blijkt, dat de klinische diagnostiek dezer ziekte vaag is.

Een andere groote moeilijkheid in de kliniek is altijd geweest de symptomen der primaire influenza-infectie en die der secundaire complicaties, die — zooals bekend is, — zoo dikwijls bij de influenza optreden, uit elkaar te houden.

Zoo bestaat tot op den huidigen dag de strijdvraag of de katarrhale ontsteking der luchtwegslijmvliezen en bepaalde pneumonie-vormen bij de influenza als zoodanig behooren, of dat deze ook reeds secundaire complicaties vertegenwoordigen. Er kan niet uitdrukkelijk genoeg op gewezen worden, dat de typische influenza zeer dikwijls — volgens LEICHTENSTERN's (in 1889—1890 ¹⁾) — schatting in een vierde deel der gevallen — geen katarrhale ontsteking van de luchtwegslijmvliezen vertoont. Vele klinici en ook enkele bacteriologen, die de pandemie van 1918 beschrijven, leggen op dit feit nog meer nadruk. Zoo vergelijkt MASSINI de niet-gecompliceerde influenza met de papataci-koorts, welke eveneens zonder katarrhale ontsteking der luchtwegen verloopt. DIBLE ²⁾ deelt mede, dat bij het allereerste optreden der influenza bij het Engelsche leger in Italië in 1918, deze ziekte zich voordeed als een kortstondige, uitputtende koortsige aandoening, waarbij slechts een kleine minderheid der patiënten lichte katarrhale verschijnselen vertoonden („Three day fever”).

MÉNÉTRIER en STÉVENIN ³⁾ zeggen: dans ses formes pures la grippe est essentiellement caractérisée par la fièvre, la courbature, la dépression générale des forces et le plus souvent *une légère tendance* au catarrhe des voies respiratoires supérieures.

De broncho-pneumonische- en pneumonische processen, die bij influenza optreden en die zich kenmerken door haemorrhagiën, hun neiging tot necrose, empyeem-abces- en gangraenvorming en hun groote uitbreiding in beide longen werden reeds in 1889 beschouwd als complicaties, gewoonlijk door pneumo-strepto- en staphylococcen veroorzaakt.

De eigenlijke pneumonische vorm der influenza meende PFEIFFER ⁴⁾ als zoodanig scherp te kunnen omschrijven. Hij definieerde deze als een multi-pele cellig-etterige broncho-bronchiolitis met haard-pneumonieën, veroorzaakt door de „influenza”-bacterie, die hij als verwekker der influenza aanzag.

In de kliniek is het nu zoo, dat men naast de febriele influenza, ziektebeelden ziet met ontstekingen in de luchtwegen. Deze ontstekingen treden vaak eerst in het verloop van de influenza-koorts op, doch het komt even goed voor, dat zij gelijktijdig met het optreden van de febriele influenza-symptomen hun verschijnselen geven. LEICHTENSTERN leerde bijvoorbeeld in 1889 de primaire croupeuze influenza-pneumonie kennen, waarbij de pneumonie-symptomen

¹⁾ LEICHTENSTERN, l.c., bladz. 10.

²⁾ J. DIBLE. Recent advances in bacteriology. 1932.

³⁾ MÉNÉTRIER en STÉVENIN, l.c. bladz. 10.

⁴⁾ R. PFEIFFER. Die Aetiologie der Influenza. Zeitschr. f. Hygiene. 1893. Bd. 13.

direct bij het begin der influenza duidelijk zijn, (pneumonische vorm der influenza). Dat daarbij de eigenlijke toxische ¹⁾ influenza-verschijnselen gemaskeerd worden door die der begeleidende pneumonie is zonder meer duidelijk. Hetzelfde moet waarschijnlijk gelden voor primair optredende bronchitides, bronchiolitides en broncho-pneumonieën. Het komt ons echter voor, dat hierover geen nauwkeurige klinische observaties medegedeeld zijn.

De tweede golf der griep-pandemie van 1918 toonde dikwijls de treurige beelden van foudroyant verloopende haemorrhagisch-oedemateuse (broncho-) pneumonieën. Zij traden dikwijls onmiddellijk bij het begin der ziekte op en werden waarschijnlijk meerendeels mede door pyogene coccen (ook pneumococcen) veroorzaakt. Dit beeld, waarvan we het karakter in deze studie later zullen beschrijven, wordt thans door verschillende klinici en patholoog-anatomen als kenmerkend voor een influenza-pneumonie beschouwd, omdat het zoo uitermate zeldzaam is buiten influenza-tijden.

Wanneer wij in het volgende van ongecompliceerde influenza spreken, dan bedoelen we de ziektebeelden zonder katarrhale of pneumonische verschijnselen.

De studie van de epidemiologie van de influenza doet wel de pandemieën en grootere epidemieën naar voren treden, doch laat in den steek als het er om gaat te beslissen of sommige epidemieën van influenza gelijk te stellen zijn aan den pandemischen vorm. Hierboven haalden we reeds een voorbeeld daarvan aan. Ook sommige epidemieën na 1918 verbreidden zich over Amerika, Engeland en Europa met dezelfde snelheid als de griep van 1918 en de klinische beelden van den ongecompliceerden vorm geleken naar onze meening op de beschrijving van die uit de pandemie-jaren. Het aantal en de ernst der long-complicaties waren echter veel geringer dan die tijdens de pandemie van 1918 en het optreden in de wintermaanden (December tot Februari) onderscheidde deze epidemieën van de laatste pandemie, waarvan de eerste explosie zich in April voordeed en zich in de zomermaanden in Europa voortzette. In dit opzicht kwam ook de epidemie van 1936—'37 overeen met haar voorgangsters, die alle in de wintermaanden optraden. Zie hierover GSELL ²⁾.

Natuurlijk zijn deze verschillen voldoende om te mogen aannemen, dat bij de inter-pandemische influenza een variant van de pandemische influenza in het spel kan zijn, verwekt bijv. door een nauwverwant ander agens. Meteorologische omstandigheden zouden dan verband moeten houden met het uitbreken van een winterepidemie, hetzij door verzwakking van den gastheer, hetzij door directe inwerking op het agens zelf. —

¹⁾ Met toxische influenza-verschijnselen bedoelen we de symptomen der febrile (niet katarrhale of pneumonische) vormen der influenza. Daaronder kunnen dus ook begrepen zijn nerveuse, reumatoïde en gastro-intestinale verschijnselen.

²⁾ O. GSELL. Die Grippeerkrankungen in den Jahren 1920-1932. Ergebnisse der gesammten Medizin. Bnd. 17. 1932.

De bacteriologie der influenza.

De bacteriologie heeft, hoewel zij talrijke belangrijke waarnemingen heeft vastgelegd, de practische moeilijkheden bij de influenza-diagnostiek niet alleen niet kunnen overwinnen, doch eerder grooter gemaakt.

Bekend is de ontdekking van de zoogenaamde influenza-bacterie in het voorjaar van 1890 en November 1891 door RICHARD PFEIFFER. Hij beschouwde haar als de verwekker van de toenmaals nog heerschende influenza, na de groote pandemie van 1889—1890.

In hetgeen volgt, beschouwen we de „influenza-bacterie” als een biologische eenheid, hoewel ook deze bacteriën waarschijnlijk een bepaalde groep van micro-organismen vertegenwoordigen, met biologische varianten.

Daar de leer van PFEIFFER aanvankelijk veel aanhangers vond, werd het vinden van de influenza-bacterie bij acute infectie der luchtwegen beslissend geacht voor de diagnose influenza: „Wo Influenzabazillen, da ist Influenza”, zegt WASSERMANN¹⁾ in 1893 en dit standpunt heeft geruimen tijd zoowel op de clinische literatuur over de influenza, als op de bacteriologische over de influenza-bacteriën zijn stempel gedrukt.

In het algemeen kan men zeggen, dat tot het uitbreken van de pandemie van 1918 de meeste clinici en bacteriologen aan de aetiologicalische beteekenis van de bacterie voor de influenza vasthielden. Men krijgt uit de leer- en handboeken soms den indruk, en ook PFEIFFER²⁾ zelf gaf een dergelijke voorstelling van zaken, alsof de bacterie in de periode tusschen de beide groote pandemieën zelden werd aangetroffen. Zoekt men in de literatuur echter alle artikelen op, welke op de vondsten van influenza-bacteriën betrekking hebben, dan blijkt, dat in bijna elk jaar tusschen 1889 en 1918, hetzij bij influenza-epidemieën, hetzij bij andere ziekten der luchtwegen dit micro-organisme kon worden gevonden. (Tabel 1 en 2³⁾.)

PFEIFFER beschouwde in 1892 het micro-organisme absoluut specifiek voor de influenza. Het bleek echter spoedig, dat deze opvatting foutief was. Reeds PFEIFFER zelf vond in 1892 influenza-bacteriën bij broncho-pneumonieën, die bij diphtherie waren opgetreden. Hij meende toen echter bacteriologische verschillen tusschen deze micro-organismen en de bij influenza-gevallen geïsoleerde bacteriën te kunnen aantoonen en sprak in dergelijke gevallen van pseudo-influenza-bacteriën. Deze verschillen waren niet groot en betroffen

¹⁾ A. WASSERMANN; geciteerd uit LEVINTHAL, KUCZYNSKI en WOLFF. Die Grippepandemie von 1918. Ergebn. der allgem. Path. u. pathol. Anat. des mensch. Lubarsch Ostertag. Jaarg. XIX. II.

²⁾ R. PFEIFFER. Aetiologie der Influenza. Zentralbl. f. Bakt. u. Inf. Krankh. Bd. 121. H. 516. 1931.

³⁾ De gegevens van tabel 1 en 2 zijn meerendeels verkregen uit het handboek van de THOMSONS en het werk van KRISTENSEN, l.c. blad. 21.

TABEL 1.
Vondsten van influenza-bacteriën bij „influenza”-lijders
tusschen de jaren 1894—1918.

Jaar	Onderzoeker	Woonplaats	Bijzonderheden
1894	Kruse	Bonn	Talrijke malen gevonden bij influenzalijders
1896	Kamen	Czernowitz	Constant in sputum gevonden bij influenzalijders
1896—'97	Lindenthal	Weenen	Bij obductie van patienten met „sporadische” influenza
1899-1900			Influenzaepidemie in Europa (in den winter)
1896-1906	Tedesco	Weenen	In alle jaren gevonden in de longen. Het talrijkst in de jaren 1899 tot 1902
1899	Jochmann	Kiel	Talrijke malen gevonden
1900	Wassermann	Berlijn	
1900	Clemens	Freiburg	In 12 van 95 gevallen
1902-'03	Selter	Bonn	Zelden in sputa gevonden
1904-'05			Groote influenza-epidemieën in den winter in Europa en Amerika ¹⁾
1905	Sternberg	Weenen	Bij 13 van 70 lijders
1905	Klieneberger	Frankfort	Bij 8 van 27 lijders
1905	Nobécourt en Paiseau	Parijs	Influenza bact. in zuivere kweek of gemengd met streptoc. in pleura-exsudaat en longen (bij kinderen)
1905	Ruhemann	Weenen	Bij 36 van 73 lijders
1905	Davis	Chicago	Bij 3 van 17 lijders
1906-'08			Groote influenza-epidemieën in Europa en Amerika ¹⁾
1906	Ellermann	Kopenhagen	
1906-'07	Scheller	Koningsberg	Op het hoogtepunt van de epidemie gevonden bij 62 van 68 lijders
1907-'08	Lord	Boston	Bij 10 van de 20 lijders
1907-'08	Davis	Chicago	Bij 3 van 24 lijders
1908	Pollak	Brünn	Bij 8 van 73 lijders bij de obductie
1910-'12	Thalmann	Dresden	In 359 van 489 sputa bij influenza gevonden
1914	Hübschmann	Leipzig	Bij „sporadische” influenza
1914-'17	Hundeshagen	Duitschland	

¹⁾ Voor zoover ons bekend.

Jaar	Onderzoeker	Woonplaats	Bijzonderheden
1915	Davis	Chicago	Bij 7 van 40 lijders
1916-'17	Hammond, Rolland en Shore	Engelsche leger in Frankrijk	Endemie van influenza(?) } gevonden bij lijders aan acute purulente
1916-'17	Abrahams, Hollows Eyre en French	Engelsche leger in Frankrijk	Endemie van influenza(?) } vaak letale broncho-bronchiolitides
1917	Malloch	Frankrijk	Sporadische influenza? Purulente bronchiolitis
1916-'18	Levinthal	Duitsche leger	Vindt geregeld influenza-bacteriën
1917	Keegan	Amerika	In 82% van lijders aan broncho-pneumonie na „influenza” aanwezig. In 31% aanwezig in zuivere kweek
Februari 1918	Eyre	Frankrijk	Veelvuldig gevonden

alleen het microscopische beeld in cultures, dat bij de pseudo-influenza-bacteriën een veel sterkere polymorphie en draadvorming te zien gaf.

JOCHMANN hield in 1909 het begrip pseudo-influenza-bacterie voor onhoudbaar en ook PFEIFFER schijnt zich daarbij later te hebben neergelegd.

Influenza-bacteriën werden verder gevonden in het sputum en in cavernes bij longtuberculose, verder bij bronchitides en broncho-pneumonieën bij mazelen en kinkhoest. Ook in de etter uit bronchiëctasiën werden ze aangetroffen, soms jaren achtereen. —

De redeneering der bacteriologen over de klinische beteekenis van deze vondsten was vaak willekeurig. Men — ook PFEIFFER zelf deed dit — sprak zelfs van „compliceerende” influenza, (bijv. bij tuberculose), zonder dat de klinisch-epidemiologische feiten deze uitdrukking ook maar eenigszins rechtvaardigden. —

JOCHMANN ¹⁾ gaf in 1909 een uiteenzetting van de plaats, die de bacterie, naar zijn meening, in de pathologie inneemt. Hij bleef haar zien als de verwekker van de pandemische en sommige epidemieën van epidemische influenza. Hij meende verder, dat de bacterie een zeer verschillende beteekenis in de pathologie kan verkrijgen. Als secundaire parasiet kan zij bij mazelen, kinkhoest en varicellen, bronchitides en bronchopneumonieën veroorzaken. Ook als epiphyt kan zij worden aangetroffen, bijvoorbeeld bij tuberculeusen en in bronchiëctasiën. —

¹⁾ G. JOCHMANN. Influenza. Ergebn. der allgem. Path. u. path. Anat. des Mensch. Lubarsch Ostertag I. Abt. 1909.

TABEL 2.

Vondsten van influenza-bacteriën bij ziekten der luchtwegen
en longen zonder influenza in de jaren 1892—1918.

Jaar	Tuberculose	Broncho- pneumoniën bij			Acute en chronische luchtwegaan- doeningen, behalve longtuberculose
		Mazelen	Kinkhoest	Diphtherie	
1892	Pfeiffer			Pfeiffer	Pfeiffer
1897		Fränkel	Spengler		
1897					Meunier
1899	Elmassian	Paltauf	Elmassian	Paltauf	
1900		Giarré en Picchi	Luzatto		Rosenthal
1901		Albrecht en Ghon Jehle Suszwein	Jochmann en Krause	Leiner	
1902	Orntner				Orntner
1902-'03					Rosenthal (neuskeelholte)
1903	Kerschen- steiner	Luetscher			Wijnekoop
1904			P. Smit (Utrecht)	Auerbach	
1905	Boggs	Jochmann	Wollstein		Boggs, Lord
1906	Klieneberger Wollstein Jochmann	Wollstein Davis	Davis		Davis, Wollstein
1907				Jochmann	
1908	Wohlwill Davis	Franchions Wohlwill	Neisser Kliene- berger en Neurath Wohlwill		Richards en Gurd Davis
1909					Eyre, Wilson en Miller
1910					Holt
1911					Hasting en Niles
1911-'12					Vogt
1913	Avery, Lyall				Brückner, Gaet- ghens en Vogt
1913-'18					Davis (neuskeel- holte)
1915	Davis		Davis		Stillmann
1916-'17					Luetscher Hammond, Rolland, Shore e.a.

De school van PFEIFFER ¹⁾ heeft deze feiten moeten erkennen, doch heeft steeds weer getracht aan te toonen, dat de vondsten van influenza-bacteriën bij patienten, welke klinisch geen influenzasymptomen vertoonen, in aantal toe- en afnemen samen met het komen en gaan van de epidemieën. Zelfs in 1930 stelde PFEIFFER zich nog op dit standpunt. Hij verklaart dan dergelijke vondsten op deze manier, dat tijdens influenza-epidemieën de verwekkers overal in gemeenschap verbreid worden en dan veelvuldig een saprophytair bestaan leiden op de slijmvliezen der luchtwegen. Zelfs kunnen zij dan secundair infectieuze processen veroorzaken, zooals bij mazelen en kinkhoest. Hij houdt dus ook aan het begrip „compliceerende” influenza vast.

Het is daarom niet mogelijk deze redeneering te weerleggen, omdat zoowel vóór 1918 als er na bijna elk jaar epidemieën van influenza met de vondsten van influenza-bacteriën in de literatuur zijn vastgelegd. (Zie tabel 1). Zelfs het geregeld voorkomen van influenza-bacteriën bij andere ziekten der luchtwegen zou daarmee volgens de school van PFEIFFER verklaard zijn, al heeft men dit op deze wijze nooit gezegd. Het blijkt ook uit de wereldliteratuur, dat influenza-bacteriën in het interpandemische tijdvak inderdaad bij niet influenza-lijdende zieken steeds door gevonden zijn. Tabel 2 is hiervan een voorbeeld.

De aetiologische beteekenis van de bacterie voor de influenza werd het eerst in twijfel getrokken door Fransche onderzoekers.

ROSENTHAL (1900) ²⁾ is blijkbaar de eerste geweest, die deze aetiologische beteekenis ontkende en mededeelde, dat er geen parallelisme bestond tusschen het syndroom van de influenza en het voorkomen van de „cocco-bacterie” van PFEIFFER.

SACQUÉPÉE ³⁾ nam een uitgebreide influenza-epidemie waar in Rennes (1900), waarbij eerst een maand na het uitbreken ervan influenza-bacteriën in het sputum te vinden waren, hoewel er van meet af aan op hun voorkomen gelet werd.

Bij hen sloten zich BESANÇON en DE JONG ⁴⁾ aan. Zij verklaarden de aetiologie van de influenza onbekend en stelden de beteekenis van het vinden van influenza-bacteriën bij deze ziekte op één lijn met dat van pneumococcen, streptococcen en andere bacteriën, die zoo dikwijls bij de luchtweg- en longcomplicaties van deze ziekte worden aangetroffen.

Vele andere schrijvers, zoowel in Duitschland als in Frankrijk zochten evenzoo tevergeefs naar de bacterie bij influenza-epidemieën.

¹⁾ R. PFEIFFER, l.c., bladz. 13.

²⁾ G. ROSENTHAL. Recherches sur quelques cas de broncho-pneumonie aigue. These de Paris; geciteerd uit G. Rosenthal, Paris médical. 28-7-'23.

³⁾ SACQUÉPÉE. Evolution bacteriologique d'un epidemie de grippe. Arch. de méd. Exp. et d'anat. Path. Vol. 13, bladz. 562. Geciteerd uit G. JOCHMANN, l.c., bladz.

⁴⁾ F. BESANÇON en S. DE JONG. Bull. et mém. Soc. Méd. des Hôpit. Vol. 22., bladz. 165.

KRUSE ¹⁾ schijnt de eenige onderzoeker in Duitschland te zijn geweest, die een filtreerbaar virus als verwekker voor de influenza aannam. (1914).

Het spreekt wel vanzelf, dat de aanhangers van de leer van PFEIFFER deze waarnemingen eenvoudig verklaarden door aan te nemen, dat in dergelijke gevallen geen influenza „vera” in het spel was en zij vergeleken de influenza vera en de influenza-achtige aandoeningen met cholera en cholera nostras.

Van de pandemie van 1918 heeft men verwacht, dat zij het vraagstuk definitief zou oplossen, doch deze verwachting is niet vervuld. Integendeel, men kan zeggen, dat sinds 1918 tal van onderzoekers niet meer aan de aetiologische rol van de bacterie konden gelooven, omdat zij bij vele gevallen, vooral in het begin der pandemie, niet werd gevonden.

Het is ondoenlijk een kort overzicht te geven van de elkaar tegensprekende resultaten van het onderzoek van 1918—1921 in de verschillende landen. We beperken ons tot het volgende.

PFEIFFER ²⁾ zelf hield aan zijn opvatting van 1892 vast en met hem tal van bacteriologen en clinici, voornamelijk in Duitschland. In Frankrijk, Engeland en Amerika waren de twijfelaars en ontkenners in de meerderheid. Niet, dat de bacterie niet vaak gevonden werd, doch zeer velen zagen in haar thans met groote waarschijnlijkheid de verwekker van secundaire luchtwegkatarrhen en bronchopneumoniën en kenden haar dus dezelfde secundaire rol toe als aan de ubiquitaire pneumo-strepto- en staphylococcen, die juist in de laatste pandemie de oorzaak waren van de groote mortaliteit en de „influenza”-pneumonie dikwijls het voor den patholoog-anatoom zoo kenmerkende karakter gaven.

SNIJERS ³⁾ (Sumatra's Oostkust) kon bij obducties in 65% der gevallen influenza-bacteriën kweken (naast pneumococcen, streptococcen en andere micro-organismen der luchtwegen). Rekende hij ook mede de gevallen, waarbij de bacterie slechts in de eerste kweek groeide en die, waarbij hij de bacteriën alleen vond in het microscopische preparaat, dan kwam hij tot een getal van 92% positieve vondsten. SNIJERS wilde geen oordeel geven over de primaire aetiologische beteekenis van de bacterie voor de pandemie, voordat meer systematisch naar de bacteriën zou zijn gezocht, ook in epidemie-vrije tijden. Hij opperde echter de mogelijkheid, dat de influenza-bacteriën bij de influenza dezelfde rol zouden spelen als bijvoorbeeld de paratyphus-B-bacteriën (bact. suipestifer) bij de viruspest der varkens.

¹⁾ W. KRUSE. Die Erreger v. Husten u. Schnupfen. Münch. med. Wo. Vol. 61. bladz. 1547.

²⁾ R. PFEIFFER. Das Influenza-Problem. Erg. d. Hyg. Bakt. enz. Bd. 5. 1922.

³⁾ E. SNIJERS. Geneesk. Tijdschr. v. Nederl. Indië. 1919. Deel 59. bladz. XXXV en LI; 1920. bladz. LXIII, CVII en CXXXIII.

In Holland vermeldde HORST en DOORENBOS¹⁾ de vondst der bacteriën in sputa en longen van influenza-lijdens, doch zij lieten de aetiologische beteekenis der bacteriën in het midden.

Ondanks den algemeenen twijfel aan de aetiologische beteekenis der influenza-bacterie gelukte het echter geen enkelen onderzoeker in dien tijd een ander micro-organisme of een filtreerbaar virus aan te toonen, dat met waarschijnlijkheid als influenzaverwekker beschouwd zou kunnen worden.

Al bracht de pandemie van 1918 dus geen oplossing van het probleem, toch is de winst op klinisch-bacteriologisch terrein uit dien tijd niet onaanzienlijk geweest. We zien deze winst in het volgende: In de eerste plaats kwam na 1918 een einde aan de uitsluitende aandacht, die de meeste onderzoekers aan de influenza-bacteriën als mogelijke verwekkers van de influenza schonken en ontstond bij velen het geloof aan een filtreerbaar virus als oorzaak van deze ziekte, waarmede dus een belangrijke nieuwe werkhypothese bij het probleem haar intrede deed. In de tweede plaats werden de cultuurmethoden voor de influenzabacteriën verbeterd. (LEVINTHAL, FILDES, TOCUNAGA e.a.), en ten derde gelukte het aan BLAKE en CECIL²⁾ aan te toonen, dat een influenza-bacteriënstam na passage door het muizen- en apen-peritoneum, bij apen na intra-nasale en intra-tracheale injectie, acute sinusitis, broncho-bronchiolitis en bronchopneumoniën kon verwekken. Zij spreken echter voorzichtig en vermoedelijk onder invloed van den alom gerezen twijfel aan de aetiologische beteekenis van de bacterie voor de influenza van: the production of an acute respiratory disease in monkeys.

Het aantal influenza-achtige epidemieën is na 1918—1921 groot geweest. In de literatuur hierover weerspiegelt zich de strijd tusschen de school van PFEIFFER en de aanhangers van de theorie van het filtreerbare influenza-virus. Tabel 3³⁾ geeft daarvan een overzicht samen met dat van sommige uitgebreidere publicaties over de vondst van influenza-bacteriën in dezen tijd.

Brengt het overzicht van tabel 3 in vergelijking met dat uit tabel 1 geen nieuwe gezichtspunten — wel is dit het geval, als men nagaat de onderzoekingen na 1919 over het voorkomen van de influenza-bacteriën in de neuskeelholte van gezonden. Vooral hier was vooruitgang in ons inzicht mogelijk door de verbeterde bacteriologische techniek.

Vóór 1918 was het aantal onderzoekingen over het voorkomen van de influenza-bacteriën in de neus-keelholte van gezonden gering.

¹⁾ M. HORST en W. DOORENBOS. Tijdschr. Vergel. Geneesk. enz. Vol. 2. bladz. 117.

²⁾ F. BLAKE en R. CECIL. The production of an acute respiratory disease in monkeys by inoculation with B. influenzae. Journ. Exp. Med. 1920 Vol. 31, bladz. 403, 445.

³⁾ O.m. samengesteld uit het handboek der THOMSONS.

TABEL 3.
Influenza-epidemieën na 1921 ¹⁾.

Jaar- getijde	Jaar	Land, waarin epi- demieën zijn mede- gedeeld	Plaats waar influenza- bacteriën zijn gevonden	Schrijvers en bijzonder- heden over de vondsten van influenza-bacteriën
Winter	1922-'23	Europa, N.-Amerika		
„	1925		Pecs (Hongarije)	Fenevessy en Kopp (veelvuldig)
„	1925-'26	Engeland, N.-Amerika	Milaan	Taccone
„	1926-'27	Europa	Praag	Singer (zeldzaam)
			Leningrad	Bazilevskaia (veelvuldig)
			Rusland	Sadovski (in 4% der gevallen)
			Halle	Barth, Herbst en New- mann (Universiteits- kinderkliniek; veelvuldig)
„	1928-'29	Europa, N.-Amerika	Rusland	Klujewa en Kaschajewa (veelvuldig)
			New York	Duff en Noble
Herfst en Winter }	1930-'31	Europa, N.-Amerika	Engeland	Ministry of Health Report No. 58
Winter	1932-'33	Europa, N.-Amerika		In Groningen veelvuldig aangetroffen
December -Januari	1936-'37	Europa, Amerika		In Groningen veelvuldig aangetroffen

Door een reeks onderzoekingen na 1918 is echter komen vast te staan, dat de influenza-bacterie-groep een normale bewoner van de nasopharynx van gezonde mensen is.

Natuurlijk kon dit feit niet aan de aandacht van de school van PFEIFFER ontsnappen. Voorzoover wij weten is PFEIFFER zelf de eenige geweest, die het in 1931 ²⁾ onder de oogen heeft gezien en de mogelijkheid opperde, dat dergelijke saprophyten grootendeels varianten van den verwekker der influenza zouden zijn. Voorloopig is het echter niet gelukt een serologische groepsinndeeling van de influenza-bacillengroep te verkrijgen.

We zullen dit onderzoek niet refereeren, doch deelen slechts mede, dat alle onderzoekers beschrijven, dat men zelfs in groote groepen van stammen, geïsoleerd uit influenzalijders tijdens de pandemie en uit de keelholte van gezonden slechts zelden één ontmoet, die

¹⁾ Zie ook O. GSELL, l.c. bladz. 12.

²⁾ R. PFEIFFER, l.c., bladz. 13.

met één of meer agglutineerende antisera reageert. (PARK, WILLIAMS en COOPER ¹⁾, KRISTENSEN ²⁾.) Ook met behulp van de complementbindingsreactie is tot dusverre geen zekere groepsindefining verkregen.

BAILEY en SHORB ³⁾ vermeldden echter in 1930, dat met een bijzondere werkwijze voor de bereiding van het antigeen met de complementbindingsreactie een indeeling te maken is in subgroepen. Verder onderzoek hieromtrent moet worden afgewacht.

Belangrijk is de vraag in hoeverre het gelukt is bij dieren en menschen met reincultures van de bacterie influenza-achtige beelden te verwekken. De proeven van CECIL en BLAKE ⁴⁾ bewijzen, dat de bacterie primair cellig-etterige katarrhale ontsteking van het luchtweg-slijmvlies kan veroorzaken.

Herhaaldelijk ⁵⁾ heeft men bij vrijwilligers reincultures van influenza-bacteriën in de neuskeelholte gebracht. Slechts zelden zijn hierna ziekteverschijnselen waargenomen, doch er kan ons inziens geen twijfel over bestaan, dat sommige van deze proeven bewijzen, dat influenza-bacteriën in reincultuur bij den mensch ingebracht, hierna verschijnselen kunnen geven, die men bij etterige ontsteking der luchtweg-slijmvliesen waarneemt. Gezien echter het geringe aantal bekend geworden willekeurige of onwillekeurige laboratoriuminfecties moeten we wel aannemen, dat de ontvankelijkheid van den mensch voor besmetting met cultures van influenza-bacteriën gering is.

Men heeft ook de agglutinatietiter van het bloedserum van influenzapatiënten ten opzichte van hun eigen stam of heterologe stammen bepaald. Soms is de titer van het patientenserum vrij hoog. Het spreekt natuurlijk vanzelf, dat dit niets zegt omtrent de aetiologische beteekenis van de bacterie voor de influenza. Een positieve agglutinatie is evenzoo te verwachten bij secundaire infectie met de bacterie. Dat het serum van patienten inderdaad stammen kan agglutineeren, pleit er echter wel voor, dat de bacteriën bij deze lijdens een infectieuze en geen saprophytaire rol gespeeld hebben. In het algemeen zijn deze serologische reacties ongeschikt gebleken, om uit te maken of een patient aan influenza geleden heeft of niet. —

Andere argumenten tegen de theorie van Pfeiffer.

We kunnen nu bij de vraag naar de aetiologische beteekenis van de influenza-bacterie bij de pandemische en epidemische influenza als volgt redeneeren:

¹⁾ W. PARK, H. WILLIAMS en G. COOPER. Proc. Soc. Exp. Biol. and med. Vol. 16, bladz. 120. (Geciteerd uit THOMSON).

²⁾ M. KRISTENSEN. Investigations into the occurrence and classification of the haemoglobinophilic bacteria. Copenhagen, Levin en Munksgaard, 1922.

³⁾ G. BAILEY en M. SHORB. Am. Journ. Hyg. Vol. 11.

⁴⁾ BLAKE en CECIL, l.c. bladz. 19.

⁵⁾ Zie bladz. 159.

Er kan geen twijfel bestaan over het veelvuldig voorkomen van influenza-bacteriën bij de pandemische en epidemische influenza.

Men krijgt echter uit de literatuur de overtuiging, dat het meerendeel der bacteriologisch onderzochte influenza-patienten tijdens de pandemie reeds leden aan bronchitides, bronchiolitides, bronchopneumonieën of pneumonieën, zoodat de bacteriologie zich zonder twijfel sterk eenzijdig heeft gericht op de *katarrhale en pneumonische vormen der influenza*, zooals dit wel bijna uitsluitend het geval is geweest met de bacteriologische studies post mortem. In ieder geval is er geen sprake van geweest, dat voldoende systematisch bij alle klinische vormen der influenza, in de allereerste ziektedagen naar de bacterie werd gezocht. Mede een oorzaak daarvan is, dat bij het uitbreken van de pandemie in 1918 de influenza soms niet eens als zoodanig herkend werd en men dus eerst betrekkelijk laat met het bacteriologische onderzoek begon, toen op veel plaatsen reeds secundaire complicaties het klinische beeld vertroebelden. In het begin van de pandemie van 1918 (de eerste „golf”) traden katarrhale verschijnselen en pneumonieën zelfs numeriek geheel op den achtergrond. De eenige vindplaats van den verwekker zou in dergelijke gevallen de nasopharynx en wellicht ook het bloed moeten zijn. De nasopharynx komt in aanmerking, omdat de ziekte zich zoo snel verspreidt, waarvoor een besmetting van de mond- en neusholte uit de meest waarschijnlijke verklaring is en omdat een nasopharyngitis bij dergelijke „ongecomplieeerde” gevallen vaak aan te toonen is.

Influenza-bacteriën zijn uiterst zelden in het begin der ziekte uit het bloed gekweekt en het ligt dus voor de hand te trachten ze bij de niet-gecompliceerde influenza uit de nasopharynx te isoleeren. Alleen een groot percentage positieve vondsten in dergelijke gevallen met daartegenover een klein percentage bij gezonde personen zou een steun zijn voor de theorie van PFEIFFER. De feiten, welke men hierover verzameld heeft, spreken nu zeer beslist tegen deze theorie. Men moet echter daarbij bedenken, dat eerst in het verloop van het jaar 1918 kweekbodems, waarop bacteriën zich snel tot groote koloniën ontwikkelen, ingang vonden. De onderzoekingen uit het begin van de pandemie geven dus ook waarschijnlijk te lage cijfers voor het voorkomen der bacteriën aan, doch men mag, naar onze meening, vanwege de nog onvolkomen techniek, de onderzoekingen uit den eersten tijd van de pandemie niet verwaarloozen, gelijk de school van PFEIFFER doet.

We hebben uit het handboek van de THOMSON's de cijfers opgezocht, welke door verschillende onderzoekers zijn aangegeven voor het vóórkomen van influenza-bacteriën in de neuskeelholte bij influenzalijders in 1918—1919. Deze schommelen tusschen 0 en 92%. In het begin der pandemie werd — voor zoover men dit dan nagegaan heeft — nogal eens een gering percentage aangetroffen en bij de tweede en derde golf een grooter. Zoo geven HICKS en GRAY ¹⁾ aan, dat zij de bacteriën in den zomer van 1918 geen enkele maal uit de

¹⁾ J. HICKS en E. GRAY. Lancet 1919. Vol. 1, bl. 419. Geciteerd uit THOMSON.

nasopharynx konden isoleeren, daarentegen in den herfst van dat jaar in 80% der onderzochte gevallen. KRISTENSEN ¹⁾ vond influenza-bacteriën bij het allereerste uitbreken der pandemie in 1918 in de nasopharynx, van 9 van de 135 onderzochte lijdens, in een volgende epidemie in 1922 echter aldaar bij 24 van de 38 patienten. Daarentegen vond MATTHEWS ²⁾ in Mei '18 de bacterie in alle van de 12 onderzochte gevallen.

Hiertegenover kan men de vaak talrijke gevallen plaatsen, waarin men in de nasopharynx van gezonden, zoowel tijdens de pandemie als daarbuiten, influenza-bacteriën heeft gevonden. Sommige schrijvers toonden aan, dat het percentage der gezonde bacillendragers grooter wordt tijdens influenza-epidemieën (KRISTENSEN). Op zich zelf is dit feit echter geen steun voor de school van PFEIFFER, daar een vermeerdering van het aantal gezonde dragers evenzoo begrijpelijk is, als de bacteriën slechts secundaire infecties bij de influenza zouden verwekken.

Ook is het van belang op te merken, dat de bacteriologische techniek van het onderzoek op influenza-bacteriën in vele wetenschappelijke klinieken niet is ingevoerd. De oorzaken hiervan schijnen ons tweeërlei te zijn. In de eerste plaats was de techniek van het onderzoek op influenza-bacteriën niet eenvoudig (vooral vóór 1918) en bleef dit daardoor grootendeels in handen van vakbacteriologen en in de tweede plaats is de urgentie van een sputumonderzoek op bacteriën, andere dan tuberkelbacillen, ter wille van een aetiologische diagnostiek bij acute en chronische luchtwegaandoeningen in het algemeen niet zoo groot geacht. Het gevolg daarvan is niet alleen geweest, dat in de jaren vóór de pandemie van 1918 te weinig *aandacht* aan het vóórkomen van influenza-bacteriën is geschonken, doch ook, dat, toen in 1918 de influenza opnieuw optrad als de pandemische contagieuze ziekte met dezelfde kenmerken als die van 1889, plotseling een groot aantal bacteriologen en klinici *eerst toen* naar het voorbeeld van PFEIFFER naar de bacterie gingen zoeken en het vinden ervan dikwijls weer gelijk gingen stellen met de diagnose influenza „vera”. —

In het licht van al deze feiten, verliezen de vondsten van influenza-bacteriën tijdens de pandemie aan bijzondere beteekenis, vooral, als men bedenkt, dat het niet gelukt is een bepaald serologisch type van influenza-bacterie tijdens de pandemie te vinden.

De bacteriologen uit de school van PFEIFFER, die bovenstaande feiten erkennen, ondervonden dan ook veel moeite, toen het er om ging, de oorsprong van de pandemie van '18 vast te stellen. LEVINTHAL ³⁾ bijv., die sinds 1916 in het Deutsche leger influenza-bacteriën vond bij „sporadische” influenza en die aan de aetiologische beteekenis van de bacterie voor de pandemie van '18 blijft gelooven, komt

¹⁾ KRISTENSEN, l.c., bladz. 21.

²⁾ Geciteerd uit THOMSON.

³⁾ W. LEVINTHAL, M. KUCZYNSKI en E. WOLFF, Die Grippepandemie von 1918. Ergebn. der allgem. Path. u. pathol. Anat. Lubarsch. Ostertag. Jaarg. XIX. II.

daarmee vanzelf tot de opvatting, dat de influenza „allmählich im Laufe mehrere Jahre autochthon in Europa Wurzeln schlug, aus denen beim Ausgang des Winters 1918 die Seuche emporwuchs." Voor elk land zou men echter dezelfde redeneering kunnen toepassen, zoodat een dergelijke opvatting niet de minste waarschijnlijkheid heeft.

Het ligt verder voor de hand te vragen: Hoe is het met de theorie van PFEIFFER te verklaren, dat de „sporadische" influenza-gevallen, waarbij de bacteriën zijn gevonden, bijv. uit de jaren 1916 en 1917, beperkt bleven tot kleine groepen van personen, terwijl de pandemische influenza van 1918 zoo uitermate contagieus was en, geen enkel land sparend, met enorme snelheid de geheele aardebevolking besmette?

De school van Pfeiffer moet hier wel een sterke virulentie-vermeerdering van de kiem aannemen, want het is niet goed denkbaar, dat de immuniteitstoestand van de geheele bevolking der aarde ten opzichte van de steeds aanwezige influenza-bacteriën in een zoo korten tijd dusdanig zou veranderen dat een pandemie kon optreden. Nu wijst de school van PFEIFFER hier echter op onze onvoldoende kennis als het er om gaat het komen en gaen van vele epidemieën, ook van andere ziekten, te verklaren. Zoo zegt NEUFELD ¹⁾ in dit verband, dat bijv. ook kippen-cholera-bacteriën als saprophyten bij kippen zeer veelvuldig voorkomen en toch evenzoo de oorzaak zijn van een sterk contagieuze kippenziekte.

Men moet met de school van PFEIFFER erkennen, dat hier onze kennis onvoldoende is. Want zelfs, al zou men kunnen bewijzen, dat een ander virus de influenza verwekt, de verklaring van het uitbreken van de groote pandemieën zou daarmee alleen evenmin gegeven worden. De studie van de epidemiologie zonder meer helpt ons dus hier voorloopig niet verder, al moeten we erkennen, dat een plotseling optredende zeer sterke contagiositeit van de influenza-bacteriën-infectie een moeilijk te aanvaarden feit is.

Samenvattende kunnen we dus zeggen, dat tegen de theorie van Pfeiffer pleit:

1. Het vrij geringe percentage positieve vondsten van influenza-bacteriën in de nasopharynx van niet gecompliceerde gevallen bij het eerste uitbreken van de pandemie in 1918.

2. Het jaar in — jaar uit voorkomen van influenza-bacteriën bij ziekten der luchtwegen ook buiten tijden van influenza-epidemieën, in aansluiting aan mazelen, kinkhoest en diphtherie en ook onafhankelijk van deze primaire ziekten, zonder dat men in dergelijke gevallen het klinische syndroom van de influenza waarneemt en zonder dat het mogelijk is beslissende verschillen aan te toonen tusschen de influenza-bacteriën-stammen hierbij gekweekt en die, welke geïsoleerd zijn uit patienten, die lijden aan influenza.

3. Het feit, dat de luchtwegkatarrhen, genoemd onder 2) niet duidelijk contagieus zijn, in tegenstelling met de enorme besmettelijkheid van de pandemische influenza.

¹⁾ Geciteerd uit Levinthal.

Naamgeving der influenza-bacterie van Pfeiffer.

Volgens de S.A.B. (Society American Bacteriologists, 1922) worden de influenza-bacteriën aangeduid met *Haemophilus Influenzae*.

In het spraakgebruik wordt nog meestal het woord influenza-bacteriën gebruikt. In het volgende spreken we kortweg van *Haemophilustype Pfeiffer* (H. PFEIFFER), daarmede het woord „influenza” vermijdende. Op bladz. 54 is een andere reden vermeld, waarom we bovengenoemde omschrijving gebruiken.

HOOFDSTUK II.

DE THEORIE VAN HET FILTREERBARE INFLUENZA-VIRUS.

We zullen in het kort de laatste vorderingen op dit gebied, die zeer veel voor de toekomstige studie der influenza beloven, overzien.

Reeds in 1914 sprak KRUSE ¹⁾ als zijn meening uit, dat de influenza zou worden verwekt door een filtreerbaar virus.

NICOLLE en LEBAILLY ²⁾ meenden in 1918 de aanwezigheid van een dergelijk virus te hebben aangetoond door het verwekken van influenza-„achtige” symptomen bij vrijwilligers en apen na enting met gefiltreerd sputum van influenza-lijdens. Hun proeven hadden echter geen overtuigende resultaten.

Meer gevolg hadden de entproeven van YAMANOUCI, SAKAHAMI en IWASHIMA ³⁾ bij vrijwilligers met gefiltreerd sputum verricht. Zij konden bij 24 van de 30 personen „influenza” verwekken. De 6 personen, die vrij bleven, hadden allen van te voren aan een spontane influenza-infectie geleden.

Aan vele andere onderzoekers is het echter mislukt op een dergelijke wijze de ziekte over te brengen, zoodat PFEIFFER in 1930 met recht kon zeggen, dat het tot dien niet gelukt was het bestaan van een filtreerbaar influenza-virus overtuigend te bewijzen. —

OLITSKY en GATES ⁴⁾ beschreven in 1920 de vondst van een zeer klein (en daardoor filtrabel), in de eerste cultures slechts anaëroob groeiend micro-organisme, dat pathogeen is in de konijnenlong en dat zij uit de nasopharynx van influenza-lijdens isoleerden. Zij noemden het de bacterium-pneumosintes. Een reeks onderzoekingen tot op heden heeft de aetiologische beteekenis van dit micro-organisme voor de influenza niet met zekerheid kunnen vaststellen en we gaan op het pneumosintevraagstuk niet verder in ⁵⁾.

Ondanks de geringe vorderingen, welke tot voor kort gemaakt werden bij het zoeken naar een filtreerbaar influenza-virus, meenden

¹⁾ KRUSE, l.c. bladz. 18.

²⁾ C. NICOLLE en C. LEBAILLY. Compt. rend. de l'Acad. des Sciences. Vol. 167, pl 607.

³⁾ T. YAMANOUCI, K. SAKAHAMI en S. IWASHIMA. Lancet. Vol. 1.7 Juni 1919. Geciteerd uit THOMSON.

⁴⁾ P. OLITSKY en F. GATES. Journ. Am. med. Assoc. Vol. 74. 1920. bladz. 1497. (Geciteerd uit R. DUJANIC DE LA RIVIÈRE, Etiologie et prophylaxe de la Grippe. 1929).

⁵⁾ Volgens LAIDLAW bevindt zich in het influenza „fretten” virus (bladz. 27) geen bact. pneumosintes.

sommige onderzoekers, dat het bestaan van dit virus theoretisch met groote zekerheid is te voorspellen (D' HÉRELLE ¹⁾.)

Het heeft niet lang geduurd of de epidemiologie heeft opnieuw op het gebied der contagieuze virusziekten een groote aanwinst kunnen boeken en wel door het onderzoek van de z.g. varkensinfluenza door SHOPE en LEWIS ²⁾. Deze studie is ook voor die der menschelijke influenza van zeer veel belang en zij licht opnieuw de belangrijke rol van secundaire bacterieële besmetting bij een virus-ziekte toe.

De varkensinfluenza, als ziektebeeld voor het eerst herkend in den herfst van 1918, is een sterk contagieuze varkensziekte, die bij het uitbreken alle dieren van een kudde aantast. Het begin is plotseling en de dieren toonen prostratie. Bij gestorven dieren vindt men uitgebreide, sterke oedemateuse bronchopneumoniën. De ziekte was gemakkelijk experimenteel over te brengen door intra-nasale besmetting met bronchiaalslijm en longweefsel. In de longen uit de bronchi werd in bijna alle gevallen een Gram-negatieve, niet indolvormende streng haemoglobinoïde bacterie gevonden, die de schrijvers *haemophilus influenzae* suis genoemd hebben.

Bij 2 van de 13 met reïncultures van deze bacterie intraveneus geënte varkens ontstond een ziekte, waaraan de dieren stierven en waarvan het obductiebeeld deed denken aan dat van varkensinfluenza. De ziekte met de reïncultures verveelt was echter niet besmettelijk.

Vervolgens infecteerden de onderzoekers varkens met gefiltreerd weefsel (bronchiale lymfeklieren en longen) van aan varkensinfluenza gestorven exemplaren. Deze dieren toonden zeer lichte ziekteverschijnselen, doch deze „virusziekte” bleek sterk contagieus te zijn. Zoo licht verliep echter deze virusinfectie, dat dagelijks nauwkeurig temperaturen noodig was om koortsbeweging te ontdekken.

Verrassend was nu, dat, als de onderzoekers het gefiltreerde materiaal samen entten met reïncultures van de varkensinfluenza-bacterie, het volontwikkelde klinische en patholoog-anatomische beeld ontstond van de varkensinfluenza, zooals zij dat bij epidemieën hadden waargenomen.

Shope en Lewis toonden dan nog aan, dat de virusziekte immuniteit gaf tegen een opvolgende infectie, zoowel in natuurlijke omstandigheden als bij experimentele besmetting. —

Het ligt voor de hand de uitkomsten van dit klassieke onderzoek over de varkensinfluenza te vergelijken met hetgeen we weten over de menschelijke influenza. —

In 1933 gelukte het nu aan SMITH, ANDREWES en LAIDLAW ³⁾ in het fret een proefdier te vinden, dat infectieverschijnselen vertoonde na intra-nasale enting met gefiltreerd spoelvocht uit de nasopharynx van influenzalijders (uit de influenza-epidemie van '32—'33). Deze infectie-verschijnselen bestonden uit een etterige rhinitis en conjunctivitis met koorts, die vaak twee verheffingen vertoonde. De dieren

¹⁾ F. D'HERELLE. Nederl. Maandschr. v. Geneesk. 1926.

²⁾ R. SHOPE en LEWIS. Swine-influenza. Journ. Exp. Med. Vol. 54 en 56.

³⁾ W. SMITH, C. ANDREWES en P. LAIDLAW. A virus obtained from Influenza Patients. Lancet. 1933. 8 Juli. (Vol 2).

stierven niet aan de infectie. Het virus is onbepaald-vaak overentbaar. Daartoe werd van op het hoogtepunt van de ziekte gedode dieren, het neusslijmvlies uitgekrabd en geëmulsieneerd. In andere organen werd het virus niet gevonden. Ook gelukte het dieren te infecteren door contact met zieke exemplaren. Na het doorstaan van de ziekte zijn de dieren immuun voor een nieuwe besmetting. Bij gelijktijdige enting met H. Pfeiffer konden de onderzoekers geen locale infectieuze verschijnselen in de bronchiën of longen teweegbrengen.

Belangwekkend is, dat besmetting met het virus van de varkens-influenza bij fretten dezelfde verschijnselen geeft als met het mensche-lijk virus. Evenzoo bestaat er een gekruiste immuniteit na de infectie met deze vira.

ELKELES¹⁾ kon in het Instituut voor praeventieve Geneeskunde te Leiden het menschen-virus op varkens overbrengen. Bij tegelijkertijd-enten van virus en H. Pfeiffer ontstonden bij varkens broncho-pneumoniën.

De Engelsche onderzoekers²⁾ toonden aan, dat het overbrengen van het virus ook gelukt bij muizen. De meeste dezer proeven werden verricht met denzelfden laboratoriumstam van het virus. In 1935 verkregen de Engelsche onderzoekers echter nieuwe stammen, die identiek bleken te zijn aan die uit 1933. Ook FRANCIS in Amerika (1935)³⁾, BIJL en DOMMISSE in Leiden (1935)⁴⁾ en Russische onder-zoekers (1936)⁵⁾ isoleerden nieuwe stammen van het virus. Het is te verwachten, dat door een innige samenwerking van bacteriologen, patholoog-anatomen en klinici de beteekenis van dit nieuwe filtreerbare virus voor de menschelijke pathologie in afzienbaren tijd zal komen vast te staan. We mogen niet vergeten, dat het virus is gevonden bij z.g. epidemische influenza, al lijkt momenteel de kans groot, dat een nauwverwant ander virus den pandemischen vorm zal blijken te verwekken. LAIDLAW gaf hierover in 1935 een belangwekkende beschouwing in de LANCET⁶⁾.

Een dankbaar veld voor belangrijk onderzoek ligt hier thans open. Het is niet te verwachten, dat de tot dusverre vastgestelde feiten omtrent het filtreerbare influenza-virus onmiddellijk ook de rol van H. Pfeiffer in de pathologie der influenza zelf en in die der luchtwegen zullen kunnen bepalen. De waarnemingen bij de varkensinfluenza wijzen er op, dat een virus hier bijna uitsluitend te zamen met haemoglobino-phiele bacteriën het ziektebeeld bepaalt, met dien verstande, dat het virus in de long de weg „baant” voor de bacterie en dat deze laatste dan aldaar het eigenlijke ontstekingsproces verwekt. Het is dan ook geen wonder, dat sommige onderzoekers, mede onder den indruk van de

¹⁾ G. ELKELES. Aetiologie der Influenza. Meded. uit het Inst. voor praevent. Geneesk. Leiden. 1934.

²⁾ C. ANDREWES etc. Lancet. 20-10-1934.

³⁾ TH. FRANCIS. Am. Journ. Med. Assoc. 1935. II vol. 105.

⁴⁾ J. BIJL en J. DOMMISSE. Nederl. T. voor Hygiëne enz. 1936. No. 2.

⁵⁾ Lancet. 12 Dec. 1936.

⁶⁾ Lancet. 11 Mei 1935.

talrijke positieve vondsten van H. Pfeiffer bij de pandemische influenza, ook bij de influenza der menschen aannemen, dat het eigenlijke ziektebeeld ontstaat door het samengaan van virus en bacterie van PFEIFFER (MEYER¹); ELKELES²); HUTINEL en PAISSEAU³). We kunnen dus zeggen, dat de volgende theorieën over de influenza-aetiologie in deze dagen worden aangehangen:

1. de verwekker is H. Pfeiffer.
 2. Een filtrabel virus moet samengaan met deze bacterie om het ziektebeeld van de influenza te kunnen verwekken.
 3. Een filtrabel virus veroorzaakt de z.g. ongecompliceerde influenza en maakt het lichaam ontvankelijk voor secundaire, bacteriële invasies in de longen⁴), hetzij uit de nasopharynx van het besmette individu zelf, hetzij van longhaarden van andere zieke personen uit. Deze bacteriën zijn in hoofdzaak de groep van H. Pfeiffer, de pneumococcen, de streptococcen en de staphylococcen.
- Wij achten de derde theorie het meest waarschijnlijk en we zullen in deze studie daar enkele argumenten voor aanvoeren.

¹) K. MEIJER. Klin. Wo. 25 Febr. 1933.

²) G. ELKELES. Aetiologie der Influenza. Meded. uit het Inst. voor praevent. Geneesk. Leiden. 1934.

³) HUTINEL en PAISSEAU. Bronchopneumonies. In: Nouveau Traité de Médecine. Bd. XI.

⁴) Mogelijk ook voor andere filtrabele vira (encephalitis!).

HOOFDSTUK III.

DE TECHNIEK VAN HET ONDERZOEK OP H. PFEIFFER IN SPUTUM.

Wij hebben den indruk, dat de bacteriologische sputumdiagnostiek in het algemeen een verwaarloosd gebied is.

Het sputumpreparaat.

Wij verrichten het sputumonderzoek als volgt:

Het sputum wordt opgevangen in een steriele Petrischaal. Van te voren mondspoelen achten wij overbodig, daar bij de expectoatie toch altijd mondspeeksel meekomt.

De Petrischaal wordt tegen een zwarten achtergrond gehouden, om een slijmettervlok of een stukje haemorrhagisch getint slijm (bij pneumonieën) te kunnen isoleeren. Vervolgens wordt deze vlok krachtig afgespoeld, achtereenvolgens in drie steriele glazen bakjes met steriel zoutwater. Met dit afspoelen verwijdt men zooveel mogelijk keelslijm en mondspeeksel. Men moet bedenken, dat dit schoonwassen bij het kleverige pneumonische sputum vaak niet zoo goed gelukt als bij het slijm-etterige sputum. Van de gewasschen vlok wordt vervolgens een Gram-praeparaat gemaakt en een tweede praeparaat volgens ZIEHL-NEELSEN gekleurd.

Bestaat het sputum uit twee verschillende gedeelten, zooals bijv. soms bij pneumococcen-pneumonieën het geval is, waarbij men naast het pneumonische glazige sputum ook ettervlokken ziet, dan worden beide gedeelten in afzonderlijke bakjes gewasschen en evenzoo afzonderlijk op hun flora onderzocht. Naar onze ervaring is de flora in deze ettervlokken soms geheel verschillend van die in het „pneumonische” sputum (zie blz. 119).

Het maken van een goed sputumpraeparaat leert men al doende. Sommigen maken de fout het sputum niet te wasschen, waardoor men een mengsel te zien krijgt van mondbacteriën, mondepitheliën en het eigenlijke sputumslijm en zijn flora. De tweede fout, welke gemaakt wordt, is, dat de vlok te vochtig op het objectglas wordt verspreid. Daardoor breiden de leucocyten zich niet goed uit en verkrijgt men, na kleuring, onduidelijke beelden.

Alvorens de vlok uit te spreiden, moet men deze eerst goed droog maken, door de vlok herhaaldelijk op het objectglas te drukken en dan eerst uit te breiden op een volkomen droog gedeelte van het objectglas.

De praeparaten worden zeer dun gemaakt, door een kleine slijm-ettervlok geheel stuk te wrijven, waardoor alle elementen er van

verspreid en na kleuring zichtbaar worden. De nog overal vermelde werkwijze, waarbij een sputumvlok tusschen twee objectglazen wordt fijngewreven levert slechte praeparaten. We kleuren in het algemeen na met verdunde carbolfuchsine (1 : 10), gedurende één tot twee minuten.

Men bespaart bij het bacteriologische sputumonderzoek veel tijd en moeite, als men, bij het bekijken van het sputumpraeparaat, er zich rekenschap van geeft, dat het sputum uit de neuskeelholte kan stammen. Ondanks het feit, dat het sputum goed gewasschen is, vindt men in dergelijke gevallen altijd veel plaatepitheliën en gewoonlijk een zeer bonte bacteriënflora in het praeparaat. In dat geval onderzoeken wij andere gedeelten van het sputum, of wij wachten af, tot wij longsputum krijgen. Het opgeven van slijmutter uit neus of pharynx moet altijd de aandacht vestigen op de mogelijkheid van het bestaan van een bijholte-ettering. —

Wij zullen in deze studie aantonen, dat men in elk etterig sputum, ook van tuberculeusen en lijders aan croupeuse pneumonie, H. Pfeiffer kan verwachten. Alleen degene, die op deze bacteriën ten allen tijde let, zal ze, indien hij geoefend is, microscopisch kunnen vinden.

H. Pfeiffer doet zich in het sputumpraeparaat meestal voor als kleine Gram-negatieve cocco-bacteriën, die vaak twee aan twee liggen en geen kapsel bezitten. Onderling ziet men steeds kleine verschillen in vorm en grootte. Soms ziet men poolkleuring. Ze zijn in het algemeen kleiner dan pneumococcen. Vaak ziet men dichte drommen, andere keeren moet men zoeken om een groepje te vinden. In natte sputumpraeparaten, gemengd met type-specifiek pneumococcenserum voor een snelle pneumococcendiagnostiek (NEUFELD ¹⁾; ARMSTRONG ²⁾; LOGAN en SMEALL ³⁾), kan men na kleuring met methyleenblauw de bacteriën van PFEIFFER zeer goed waarnemen. Zij toonen in dergelijke praeparaten vaak een fraaie poolkleuring. Fig. 38 toont een sputumpraeparaat, waarin naast pneumococcen van het type I met de door het immuunserum gepraecipiteerde en opgezwollen kapsel, talrijke bacteriën van PFEIFFER zichtbaar zijn. We hebben de volgende moeilijkheden ondervonden bij het microscopische onderzoek van de praeparaten:

1. De bacteriën kleuren zich soms zeer zwak met carbol-fuchsine, ook als men dit naar het voorschrift van PFEIFFER tien minuten op de praeparaten laat staan. In dergelijke gevallen kan men ze gemakkelijk over het hoofd zien en worden de cultures, tegen de verwachting in, sterk positief. Men kan dan de bacteriën in de praeparaten soms beter zichtbaar maken door kleuring met methyleenblauw of gentiaanviolet, waarmee zij zich krachtiger kleuren dan het sputumslijm en daartegen dus beter afsteken.

¹⁾ F. NEUFELD en ETINGER-TULCZYNSKA. Z. f. Hyg. 115-431.

²⁾ Armstrong. Brit. med. J. 1932. 187.

³⁾ LOGAN en SMEALL. Brit. med. J. 1932. 188.

SCHELLER¹⁾ behandelt de praeparaten in dergelijke gevallen eerst met 1% azijnzuur en kleurt vervolgens met kristalviolet (1 : 20). De voorbehandeling met azijnzuur doet het slijm ongekleurd blijven. Ook met deze methode kregen we fraaie praeparaten.

2. De bacteriën zijn grover van vorm en kleuren zich dan meestal sterk met carbol-fuchsine. De vorm kan dan meer coccoïd zijn (fig. 1). Soms zijn zij langer en dikker dan normaal, zoodat ze met pneumococcen verward kunnen worden. Met behulp van collargol in 15% oplossing kan men eventueel uitmaken of de micro-organismen gekapseld zijn. In dat geval zijn het pneumococcen.
3. De bacteriën zijn soms zoo klein, dat men ze net even ziet, als men op hun aanwezigheid bedacht is. (fig. 2).
4. De meeste moeilijkheden bij de herkenning van H. Pfeiffer ontstaan, als de sputa naast deze micro-organismen tevens veel pneumococcen of streptococcen bevatten. *De aandacht is dan onwillekeurig gericht op de talrijke, sterk zwart-blauw gekleurde groote coccen* (fig. 36).
5. Gephagocyteerde bacteriën van PFEIFFER zwellen soms op in het lichaam van de leucocyten (fig. 3), zoodat men stellig meent met coccen uit de micrococcus-catarrhalis-groep te doen te hebben. Deze beelden hebben we op de juiste wijze leeren beoordeelen door het bestudeeren van praeparaten van gephagocyteerde bacteriën van PFEIFFER in de buikholte van de muis bij experimenteele infectie, welke evenzoo deze zwelling kunnen vertoonen.

Onze ervaring is, dat, als in een sputumpraeparaat een groot aantal Gram-negatieve bacteriën zichtbaar zijn, die kleiner zijn dan pneumococcen en het sputum niet in rottingstoestand verkeert (sputum uit bronchiëctatische cavernen of longabcessen) men practisch altijd met H. Pfeiffer te doen heeft. We hebben op dezen regel tot dusverre twee uitzonderingen gezien (blz. 111) op vele honderden onderzoekingen en die een bacterie uit de pasteurellagroep betroffen (fig. 4).

Het kweken van H. Pfeiffer.

We beperken ons tot het volgende en verwijzen voor een volledig overzicht van de kweekmethoden sinds 1892 naar de leer- en handboeken der bacteriologie en naar de zorgvuldig bewerkte dissertatie van B. KESSENS²⁾.

In hoofdstuk IV zullen we aantonen, dat het thans een vereischte is, om de bacteriën te kweken op een volkomen doorzichtigen voedingsbodem. Hieraan voldoet momenteel alleen de Levinthalagar (even gekookte en daarna helder afgefiltreerde bloedagar), die tevens een sterken groei der bacteriën geeft. Het sputum moet zoo spoedig

¹⁾ R. SCHELLER. Handbuch der Pathog. Mikroorgan. Kolle en Wassermann. 2e druk. Vol. 5.

²⁾ B. KESSENS. Haemophilus Coryzae, Haemophilus influenzae en andere Haemoph. Bacillen. Dissert. Utrecht. 1936.

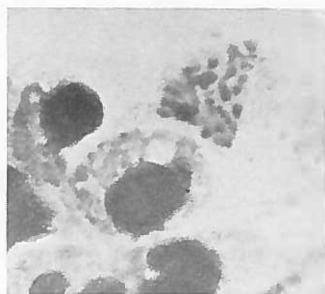


Fig. 3. Phagocytose van *H. Pfeiffer*. Schijnbare coccen.
Acute etterige bronchitis.



Fig. 4. *Pasteurella* in etterig sputum.
Chronische etterige bronchitis met bronchiectasieën.

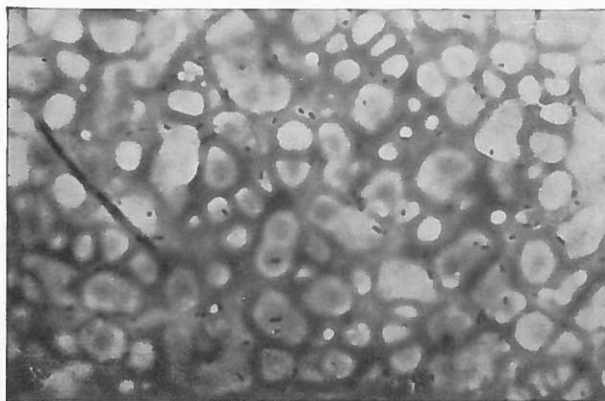


Fig. 5. Hartebloed van een konijn gestorven na intraveneuse inspuiting van den sputumstam P. (*H. Cohen-Pittman*, subtype *b.*) Sterke bacteriaemie.

mogelijk na het opvangen op den voedingsbodem worden uitgestreken. Indien het voor uitdrogen behoed wordt, gelukt de cultuur soms na 8 uur nog uitstekend. Uit een stukje long, dat 24 uur in de ijskist bewaard gebleven was, konden de bacteriën gemakkelijk gekweekt worden. Daar men echter van te voren nooit weet, hoe „taai” de bacteriën zijn, doet men goed het enten niet uit te stellen.

We verspreiden een klein, goed gewasschen, slijmvlokje, zooals bij het maken van een sputumpraeparaat, over een klein segment van de cultuurplaat en vervolgens strijken we de vlok in een aantal elkaar kruisende streken over de rest van de plaat. Men kan ook een vlokje geheel over de plaat verdeelen met een glasspatel. De eerste wijze van uitstrijken gaat echter vlugger en geeft in de geïsoleerde streken een beteren groei van eventueel aanwezige andere micro-organismen. —

We ondervonden de volgende moeilijkheid bij het kweken op Levinthalagar.

Het komt nogal eens voor, dat de bacteriën op een Levinthalagar-plaat van goede samenstelling of in het geheel niet groeien of slechts ten deele en dan vaak vertraagd kolonies vormen, zoodat dan soms eerst na 2×24 uur groei zichtbaar is. Herhaaldelijk hebben we in dergelijke gevallen de gebruikte platen later bestreken met laboratoriumstammen, die er steeds goed op groeiden. Ook gaven andere platen van hetzelfde gietsel, geënt met ander sputum wel goeden groei van H. Pfeiffer. In dergelijke gevallen moeten we dan ook aannemen, dat de betreffende stam „moeilijk” groeit. Men ziet dit soms bij een bepaalden patiënt, waarvan het sputum-praeparaat kan wemelen van H. Pfeiffer en waaruit het dan eerst na herhaald kweken gelukt een enkele kolonie op een plaat te verkrijgen.

In dergelijke gevallen kan men ook op Levinthalagar het verschijnsel van het „satellitisme culturale” (MEUNIER ¹⁾) waarnemen, als kolonies van andere bacteriën aanwezig zijn.

We hebben grootendeels de moeilijkheden bij het isoleeren bij slecht groeiende stammen kunnen ondervangen, door het sputum behalve op platen eveneens uit te strijken in Levinthalagarbuisjes, die met een kurk afgesloten zijn en veel condenswater bevatten. De groei daarin blijft zeer zelden geheel uit. Waarschijnlijk speelt dus bij den slechten groei van sommige stammen op platen het vochtgehalte van de agar (en van de lucht?) de voornaamste rol. Het is mogelijk, dat de diffusie van de V-factor in de altijd iets drogere platen voor sommige stammen niet groot genoeg is. In het algemeen is de groei der bacteriën op platen minder weelderig dan in buisjes.

In sommige gevallen zagen we de primaire cultuur niet groeien op Levinthal-agarplaten, doch wel op bloedagarplaten. Dit is nogmaals een aanwijzing er voor om de Levinthalagar-plaat bij den eersten kweek geen onbeperkt vertrouwen te schenken, doch ook altijd de bloedagar-plaat (die bij een volledig bacteriologisch sputumonderzoek evenzoo

¹⁾ MEUNIER. Satellitisme des colonies du bacille de PFEIFFER. Semaine Med. 1898.

bezaaid wordt) nauwkeurig af te zoeken naar de fijne kolonies der bacteriën van PFEIFFER. Subcultures van de bloedagarplaat op Levinthalagar in buisjes groeiden in dergelijke gevallen bijna altijd uitstekend.

Het is onze ervaring, dat de stammen, die gevonden worden in het etterige sputum bij lijders aan chronische bronchitis het moeilijkst te kweken zijn en bij deze patienten enten we het sputum behalve op platen ook altijd in buisjes. —

R. ALLEN ¹⁾ deelt evenzoo mede, dat in gevallen van „true chronic influenza” het hem slechts in de helft der gevallen gelukt is de bacteriën te kweken. De moeilijkheden bij het kweken der bacteriën in sommige gevallen toont het belang aan van het maken van een goed sputumpraeparaat.

De moeilijk groeiende stammen moet men dagelijks overenten om hen te behouden.

De electieve kweek op H. Pfeiffer.

Zijn in sputa naast bacteriën van PFEIFFER veel andere bacteriën van een bepaalde soort aanwezig, dan is het mogelijk, dat deze in den kweek overwoekeren. Den meesten last heeft men hiervan, als bacteriën uit de Friedländergroep aanwezig zijn, welke groote slijmige kolonies vormen, doch deze micro-organismen zijn slechts zelden in sputa aanwezig en groeien dan bovendien vaak slecht.

Van meer belang is het, om over electieve voedingsbodems te beschikken, als men uit de nasopharynx wil kweken. De flora hierin is zeer veelvormig en de isolatie van H. Pfeiffer van gewone Levinthalagarplaten af soms lastig door de talrijke verschillende bacteriënkolonies.

AVERY (1918) ²⁾ beschreef een voedingsbodem, waarin verhitte bloedagar met natriumoleaat wordt gemengd. Hierop groeien bacteriën van PFEIFFER uitstekend, daarentegen Gram-positieve coccen in het geheel niet.

FLEMMING (1929) ³⁾, nam waar, dat een filtraat van een penicillium-cultuur van een bepaalden ouderdom evenzoo den groei van Gram-positieve cocci volledig remt en dien van H. Pfeiffer niet beïnvloedt.

Wijzelf ⁴⁾ mengden Levinthalagar met zoutzure optochine en eucupine in een concentratie van 1/50 000. Pneumococcen groeien hierop in het geheel niet en de streptococcengroep slechts voor een deel, terwijl de groei van H. Pfeiffer niet geremd wordt.

¹⁾ R. ALLEN. The bacillus influenzae and symbiosis. Lancet. 1910. bladz. 1263.

²⁾ O. T. AVERY. A selective medium for B. influenzae. Oleate-hemoglobin Agar. Journ. Amer. med. Ass. Vol. 71. 1918.

³⁾ A. FLEMMING. On the antibacterial Action of cultures of a Penicillium, with special reference to their use in the isolation of Bac. infl. Brit. Journ. Exp. Path. 1929. Vol. 10. (Geciteerd uit THOMSON).

⁴⁾ J. MULDER. Geneesk. Tijdschr. voor Nederl. Indië. 1932. Deel 72. Bladz. 1419.

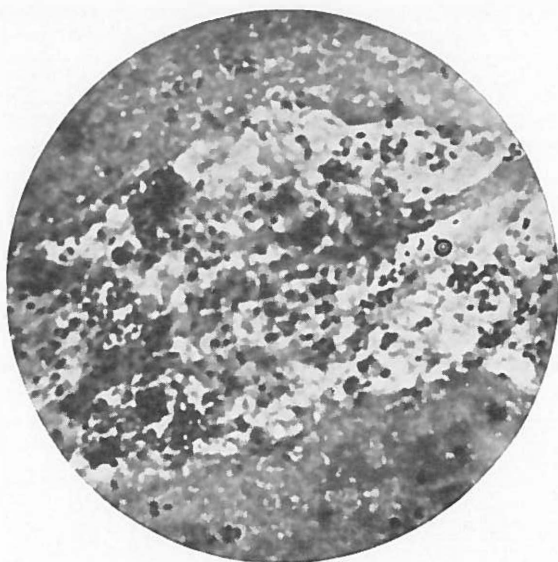


Fig. 1. H. Pfeiffer in sputum. Cocco-bacillaire vorm. Acute capillaire bronchitis. (Geneeskundig Tijdschr. v. Nederl. Indië. 72. 1932.) Foto van Prof. BONNE.



Fig. 2. H. Pfeiffer in sputum. Zelfde vergrooting als fig. 1. Even zichtbare bacteriën. Acute etterige tracheïtis. (Geneesk. Tijdschr. v. Nederl. Indië. 72 1932.) Foto van Prof. BONNE.

Met behulp van dezen bodem onderzochten we de neuskeelholte op de aanwezigheid van H. Pfeiffer en kweekten we af en toe uit sputa, waarin naast vele pneumococcen weinig bacteriën van PFEIFFER zichtbaar waren.

GUNDEL en LINDEN ¹⁾ bevelen de intra-peritoneale enting bij muizen aan voor het aantoonen van H. PFEIFFER in sputum. Zij kweekten dan de bacteriën uit het hartebloed terug. We gaan hierin niet met deze onderzoekers mede. In de eerste plaats gebruikten zij voor de vergelijkende primaire cultuur gewone bloed-agar, die zeker minder goede resultaten geeft dan LEVINTHALAGAR en in de tweede plaats is de methode duur en omslachtig. Ook weten wij uit eigen ervaring, dat men gewoonlijk dan alleen uit het hartebloed van een gestorven muis H. PFEIFFER terug kan kweken, als tevens *pathogene* pneumo- of streptococcen het hunne hebben bijgedragen tot den dood van het proefdier (zie onder). Meestal overleven de muizen de intra-peritoneale enting met een sputumvlok, als daarin zich alleen H. PFEIFFER bevindt.

Determinatie van H. Pfeiffer. X- en V-factorbehoefte.

De methoden, die aangegeven zijn om de behoefte aan de groei-factoren X en V te bepalen zijn voor routinewerk vrij ingewikkeld. Sommige schrijvers (FILDES ²⁾, KESSENS) werkten met vloeibare voedingsbodems. Bij groei zal men dan steeds weer contrôles moeten eischen of de troebeling der vloeibare media inderdaad door H. PFEIFFER veroorzaakt wordt. Verder hebben wij zelf ondervonden, dat menige aardappel geen goeden V-factor levert. Ook gefiltreerde cultures van hooibacillen (KLIENEGER ³⁾) bevatten soms geen V-factor. In de routinepraktijk van een klinisch laboratorium moet men daarom beschikken over een eenvoudige en snelle methode om de groei-behoefte van geïsoleerde stammen te kunnen nagaan. Na eenig zoeken hebben we de volgende gekozen, waarbij we gebruik maakten van het bekende feit, dat staphylococcen V-factor afgeven, die goed in agar diffundeert.

De X-factor-agar is gemakkelijk te bereiden: een geringe hoeveelheid $\frac{1}{2}$ uur op 120° verhitte haemoglobineoplossing, gemengd met voedings-agar, die vervolgens helder afgecentrifugeerd wordt of een haematine-oplossing gevoegd bij voedingsagar levert een goeden bodem met X-factor. Steekt men vervolgens boven in een schuine X-agarbuis een cultuur van een staphylococcus, dan verkrijgt men een sterken groei van H. Pfeiffer tot zoover de steekcultuur onder het agar-opervlak reikt en die uitblijft op gewone agar, waarin een staphylococcencultuur is gestoken.

Men moet de volgende voorzorgen nemen bij de entingen:

1. Het agaroppervlak mag niet nat zijn, anders overgroeit de

¹⁾ M. GUNDEL en H. LINDEN. Die Bedeutung des Tierversuches für die bakteriologische Diagnose der Influenza und Pneumonie. Klin. Wo. Vol. 9. 1930. p. 1402.

²⁾ FILDES, geciteerd naar KESSENS.

³⁾ E. KLIENEGER. Zeitschr. f. Hyg. Vol. 111. 1930.

staphylococcus. 2. Men mag geen bestanddeelen van den Levinthalagar-bodem of bloedbodem, van waaraf men de cultuur ent, mee overbrengen op den X- en V-factor bodem, daar deze bestanddeelen zelf X- en V-factor bevatten. 3. Men moet een spaarzame hoeveelheid bacteriën overenten, daar doode exemplaren X-en V-factor kunnen leveren aan overlevende bacteriën en deze tot spaarzamen groei in staat kunnen stellen.

Het bleek ons, dat stammen, die algemeen tot klassieke haemoglobinophielen worden gerekend, n.l. die gekweekt uit patienten met etterige meningitis en ook „gewone” sputumstammen een uiterst spaarzamen groei toonden vlak om de kolonie van de ingestoken staphylococcus heen, geënt op gewone agar. Waarschijnlijk berust dit verschijnsel op de vorming van X-factor door den staphylococcus, die echter niet sterk diffundeert in de omgeving. (KOLLATH ¹⁾). We hebben een contrôle-onderzoek verricht met een para-influenza-stam, ontvangen uit het Lister-Instituut te Londen. Deze toonde zoowel op onze X+V-agar als op V-agar denzelfden sterken groei, die zich uitstreckte over de geheele lengte van den steek van de staphylococcencultuur. We beschouwen de bovenvermelde werkwijze dan ook als volkomen betrouwbaar.

Daar we eerst betrekkelijk kort over de methode beschikken, hebben we slechts een minderheid van onze geïsoleerde stammen op hun behoefte aan X- en V-factor op deze wijze kunnen contrôleeren. Tot dusverre hadden echter alle stammen, die geïsoleerd waren uit slijmletterige sputa van lijders aan acute en chronische etterige bronchitis behoefte aan X- en V-factor voor hun groei, onverschillig of zij indol vormden of niet. In totaal hebben we 48 sputumstammen op hun behoefte aan groeifactoren onderzocht en we zetten ons onderzoek verder in deze richting voort ²⁾.

Indolvorming.

Wij toonen indolvorming aan met een ringreactie met EHRlich's indolreagens op het condenswater van een Levinthalagar-buiscultuur van een week oud, waarin de bacteriën altijd sterk gegroeid zijn. Daarna wordt kaliummetabisulfaat bijgevoegd.

Fouten zijn hier denkbaar, als de voedingsbodem zelf indol bevat. Tot dusverre zagen we in contrôles nooit een positieve indolreactie. De methodes van sommige bacteriologen voor het aantoonen van indol bij influenza-bacteriëncultures zijn voor een klinisch laboratorium erg omslachtig, bijv. de tryptophaan bevattende voedingsbodem van FRIEBER ³⁾. In bloedpeptonwater is de groei der bacteriën niet altijd goed, hetgeen invloed kan hebben op de indolvorming. —

¹⁾ Kollath. Geciteerd uit Kessens.

²⁾ In samenwerking met mej. M. LINDENBERG.

³⁾ Geciteerd naar E. KLIENEGER. Die Typen in den Influenza-bacillen-gruppe etc. Zeitschr. f. Hyg. Bd. III. 1930.

De splitsing van suikers. Deze is bij H. Pfeiffer een inconstante eigenschap. Diagnostische waarde hebben deze fermentreacties tot dusverre niet verkregen.

Bewaren en versturen van stammen.

De stammen blijven in steekcultuur in $\frac{1}{2}\%$ Levinthalagar, die tegen uitdrogen behoed wordt, 1—4 maanden in het leven. Dezen raad danken we aan Prof. OTTEN te Bandoeng.

Pathogeniteit voor muizen en konijnen.

Wij hebben een onderzoek naar de pathogeniteit van sputum-stammen voor muizen en konijnen verricht. We verwijzen hiervoor naar onze mededeeling in het Nederl. Tijdschr. v. Geneeskunde¹⁾.

De uitkomsten van dit onderzoek vatten we hier als volgt kort samen:

Sommige stammen van H. Pfeiffer zijn virulent voor muizen als ze van muis op muis gepasseerd worden. Bij intra-peritoneale injectie van vrij groote cultuur-hoeveelheden ontstaat etterige peritonitis en bacteriaemie.

De ontvankelijkheid van muizen neemt echter sterk toe door het gelijktijdig inspuiten van gedooide streptococcen in de buikholte (JACOBSON²⁾, SAATHOFF³⁾, WOLF⁴⁾).

Hetzelfde is het geval bij konijnen. Ook hier ontstaat bij intra-peritoneale insputing etterige peritonitis met bacteriaemie. Het gelukte ons echter niet een stam na 11 muizen en 19 konijnenpassages virulent te maken voor konijnen bij intra-veneuze insputing in dien zin, dat septichaemie ontstond. Bij een passagekonijn ontstond na intra-peritoneale insputing een etterige pericarditis, waarin bijna uitsluitend H. Pfeiffer in den etter werd gevonden. Bij subcutane insputing ontstonden bij konijnen groote huidabscessen.

De voor dierproeven gebruikte stammen waren typische H. Pfeiffer, die slechts groeiden bij aanwezigheid van X- en V-factor en niet haemolytisch waren.

¹⁾ J. MULDER, B. J. VAN DER MEER, W. LACROIX en H. OESEBURG. Vergelijkende waarnemingen o. haemogl. bact. Ned. T. v. Geneesk. 1934. 25, bl. 2853.

²⁾ JACOBSON, Septicémie exp. par le coccobacille de PFEIFFER. C. R. Soc. Biol. 1901 (geciteerd naar SAATHOFF, zie ³⁾).

³⁾ SAATHOFF, Influenzasepsis u. exp. Influenzabacillensept. Münch. Med. Wo. 1907.

⁴⁾ J. WOLF, Biologie des PFEIFF. Infl. bac. Zentralbl. f. Bakt. Orig. 1920.

HOOFDSTUK IV.

DE BACTERIE DER ZOOGENAAMDE („INFLUENZA”) MENINGITIS VAN COHEN EN HAAR IDENTITEIT MET DE SMOOTH-VARIANT (TYPE b) VAN PITTMAN. HAEMOPHILUSTYPE COHEN-PITTMAN.

Inleiding.

We hebben reeds gezegd, dat een serologische groepeerings van de *Haemophilus „influenza”* thans nog onmogelijk is. We moeten dus altijd bedenken, dat we slechts een groepsdiagnose maken, als wij een stam als *Haemophilus „influenza”* gedetermineerd hebben. De serologische analyse der pneumococcengroep is een fraai voorbeeld er van, dat serologisch verschillende typen in het algemeen ook bij klinisch verschillende, zij het dan ook aan elkaar verwante, toestanden worden gevonden (pneumonieën en bronchopneumonieën). Zoover is de bacteriologie in de groep der Pfeiffer-bacteriën nog lang niet gevorderd.

Zeer veel verwarring heeft in de literatuur bestaan en bestaat nog over de plaats van de z.g. bacterie van Cohen in de groep der haemoglobijnophiele bacteriën. Op deze vraag moeten we dieper ingaan.

Nog in hetzelfde jaar, dat PFEIFFER de influenza-bacterie beschreef als pathogeen micro-organisme in de bronchiën en longen, vond PFUHL ¹⁾ haemoglobijnophiele bacteriën bij de obductie van een militair, die aan een etterige meningitis overleden was. Het micro-organisme werd gehouden voor een influenza-bacterie. Spoedig werden meer vondsten medegedeeld in Frankrijk, Duitsland en Amerika. (Voor een volledig literatuuroverzicht verwijzen we naar het handboek van de THOMSON's).

SLAWIJK ²⁾ beschreef in 1899 een dergelijk geval. (Kindje van 9 maanden). De bacteriën uit het lumbaalvocht werden door PFEIFFER zelf bepaald als influenza-bacteriën. Het bijzondere van deze waarneming was echter, dat deze bacterie in septicaemische verbreiding werd aangetroffen, iets wat bij „long”-influenza onbekend was.

SLAWIJK sprak dan ook van: Ein Fall von Allgemeininfektion mit Influenzabacillus. Daarna werden talrijke gevallen bekend van deze „influenza”-meningitis.

Aan COHEN ³⁾ komt de verdienste toe het vraagstuk van deze

¹⁾ A. PFUHL. Berl. Klin. Wo. Vol. 29 en Vol. 30. p. 979, 1009.

²⁾ SLAWIJK. Zeitschr. f. Hyg. Vol. 32, bladz. 443.

³⁾ COHEN. Méningite cerebrospinale septicémique. Annales de l'Institut Pasteur. 1909.

influenza-meningitis op een nieuwe wijze in het licht gesteld te hebben (1909). COHEN wijst er op, dat vnl. bij jonge kinderen niet zelden een etterige meningitis gezien wordt, verwekt door haemoglobinophiele bacteriën. Altijd is deze vergezeld door een septichaemie en hij spreekt van *méningite cérébrospinale septicémique*. COHEN wijst er op, dat het voorkomen van deze meningitisvorm geheel onafhankelijk is van het heerschen van influenza. Ook de bacterie acht hij verschillend van de influenza-bacterie. Cultureel is ze niet van deze laatste te onderscheiden, doch bij konijnen, intraveneus ingespoten, verwekt ze een septichaemie, waaraan het dier sterft. De bacteriën kunnen dan in grooten getale uit het bloed terug gekweekt worden. Met influenza-bacteriën (dus uit de bronchiën- of longen gekweekte haemoglobino-phiele bacteriën) gelukt het niet bij konijnen met intra-veneuse inspuiting een septichaemie te veroorzaken. Wel sterven deze dieren vaak „toxisch”. Voor COHEN is deze etterige meningitis dus een afzonderlijk ziektebeeld, verwekt door een micro-organisme, dat, hoewel het er aan verwant is, geen influenza-bacterie genoemd mag worden.

Het aantal gevallen van etterige meningitis door influenza-bacteriën veroorzaakt, dat thans in de literatuur is medegedeeld, loopt in de honderden. De ziekte komt echter veel vaker voor. Vooral aan Amerikaansche onderzoekers danken we onze meerdere kennis omtrent deze „influenza”-meningitis. (WOLLSTEIN 1911¹⁾, RIVERS

TABEL 4.

Overzicht van een aantal patienten met meningitis door haemoglobinophiele bacteriën, gerangschikt volgens den leeftijd.

(Naar NEAL, JACKSON en APPELBAUM).

Ouderdom	Totaal
1—3 mnd.	3
4—6 mnd.	14
7—12 mnd.	17
1 jaar	34
1—2 jaar	28
2— 3 „	15
3— 5 „	16
5—10 „	9
10—20 „	4
20—30 „	2
30—40 „	1
50—60 „	1
60—70 „	1
Totaal	111

¹⁾ M. WOLLSTEIN. Influenzaemeningitis. Journal of Exp. Med. 1911, 1915.

en KOHN 1921¹⁾, NEAL, JACKSON en APPELBAUM 1934²⁾. In ons land wijdde KAPSENBERG (1929³⁾), een belangrijke studie aan deze ziekte. v. D. KASTEEL⁴⁾ en VAN LOOKEREN CAMPAGNE⁵⁾ deelden evenzoo gevallen mede.

NEAL, JACKSON en APPELBAUM gaven van het vóórkomen van deze meningitis in New York een goed overzicht (1934), waaruit blijkt, dat deze aandoening betrekkelijk vaak voorkomt. We ontleenen aan hun artikel, als voorbeeld, de volgende cijfers.

Van 2727 gevallen van meningitis, sinds 1912 geregistreerd, waren de oorzaak:

- in 45% meningococcen
- in 36% tuberkelbacillen
- in 7% pneumococcen
- in 7% streptococcen
- in 4% haemoglobinoïde bacteriën
- in 1% staphylococcen.

Fraai komt in hun patientenlijst uit, dat de ziekte in hoofdzaak bij jonge kinderen voorkomt. Het geslacht maakt geen verschil. (Tabel 4). De ziekte komt in alle maanden van het jaar voor.

In 1918 en 1919 namen zij resp. 5 en 8 gevallen waar, in 1922 en 1931 daarentegen in elk jaar 10 en in 1932, 13 gevallen. Het optreden van de ziekte gaat in het geheel niet parallel met dat van de influenza, echter ook niet met heerschen van katarrhale aandoeningen der luchtwegen, een waarneming, die vaak (in Nederland door KAPSENBERG) is bevestigd, zoodat de naam „influenza”-meningitis dient te vervallen.

Het ziektebeeld onderscheidt zich van dat der meningococcen-meningitis door het progressief slechte verloop. Slechts 4 van de 111 patienten van bovengenoemde schrijvers zijn genezen. Vermoedelijk is de oorzaak van de slechte prognose het feit, dat de meningitis in het grootste deel der gevallen gepaard gaat met een septicaemie.

Een groot gedeelte der gevallen treedt blijkbaar bij gezonde kleine kinderen op. Soms gaat een hoofdtrauma vooraf (SCHMIDT en WEINBERG⁶⁾), GUNDEL⁷⁾), andere malen een infectieziekte, bijv. kinkhoest, angina of een otitis media. Soms heerscht in het gezin een epidemie van verkoudheid met bronchitis (VAN LOOKEREN CAMPAGNE⁸⁾) en eigen waarneming). Slechts zelden schijnt eerst een (broncho-)

¹⁾ F. RIVERS en L. KOHN. Journal Exp. Med. Vol 34. 1921.

²⁾ J. NEAL, H. JACKSON en E. APPELBAUM. Meningitis due to the influenza bacillus of PFELFFER. The Journal of the Am. Med. Assoc. 1934. Vol 102. no. 7.

³⁾ G. KAPSENBERG. Bacil van COHEN en Meningitis. Nederl. Tijdschr. v. Hygiëne. 1929.

⁴⁾ v. D. KASTEEL. Ned. T. v. Geneesk. 1925. Bladz. 2384.

⁵⁾ v. LOOKEREN CAMPAGNE. Influenza-meningitis. Maandschr. v. Kindergeneeskunde, 1933.

⁶⁾ P. SCHMIDT en M. WEINBERG. Klin. Wo. 1924. p. 66. (geciteerd uit THOMSON)

⁷⁾ M. GUNDEL en H. LINDEN. Arch. f. Hyg. vol. 105. 1930.

⁸⁾ Mondelinge mededeeling.

pneumonie te bestaan, waaraan de meningitis en sepsis secundair is. (Zie echter hieronder de waarnemingen van STRAUB in de Tropen).

Enkele malen heeft men eerst de sepsis vastgesteld en pas in het verloop der ziekte een meningitis. (SAATHOFF 1907 ¹⁾: volwassen man; VAN DE KASTEELE. kindje van 8 mnd. ²⁾. Vaak ziet men tijdens het verloop der ziekte etterige arthritis, waaruit de bacteriën gekweekt kunnen worden.

Of de sepsis meerendeels primair is, is onbekend, doch het is niet waarschijnlijk. Waarschijnlijker is, dat in het meerendeel der gevallen de meningen geïnfecteerd worden van de naso-pharynx uit, langs de lymfhebanen van pharynx en neusdak (KAPSENBERG). Een raadsel is nog, waarom juist jonge kinderen zooveel ontvankelijker zijn voor de infectie dan volwassenen.

Van belang zijn de waarnemingen van STRAUB ³⁾ in Nederlandsch Indië (Oostkust van Sumatra), die aldaar nauwkeurig de oorzaken der kindersterfte naging in een contract-koelie-bevolking (1927). Hij vond, dat in 50% der gevallen van doodelijke „longontsteking” bij kinderen jonger dan 6 maanden en in 40% der gevallen bij kinderen van 6—12 maanden, de longontsteking vergezeld is door een etterige meningitis. In 70% dezer meningitides vond hij haemoglobijnophiele bacteriën als eenig microorganisme in het lumbaalvocht aanwezig. Ook trof hij in de longen, als oorzaak der ontstekingen, zeer vaak deze bacteriën in zuiveren kweek aan. In het bloed werden ze echter post mortem in een deel der daarop onderzochte gevallen niet gevonden.

Deze waarnemingen betroffen veelal dystrophische zuigelingen en zijn waarschijnlijk voorbeelden van secundaire septische meningitides van bronchioli- of longhaarden uit. In een deel der gevallen werd de diagnose meningitis gesteld post mortem door lumbaalpunctie. Het is dus denkbaar, dat in sommige van zijn gevallen prae-agonaal een bacterie-invasie in het lichaam plaats heeft gevonden. In ieder geval zijn STRAUBS waarnemingen van groote beteekenis, daar zij doen zien, welk een belangrijke rol de haemoglobijnophiele bacteriën in de alledaagsche kliniek kunnen spelen, daar zijn waarnemingen volstrekt niet uitsluitend tijdens influenza-epidemieën plaats vonden.

Ook VAN LOOKEREN CAMPAGNE ⁴⁾ vermeldt een ziektegeval, dat ontstond na een pneumonie. Wijzelf zagen in de Tropen geen gevallen van etterige meningitis bij kleine kinderen, doch deden niet geregeld lumbaalpunctie bij kindercadavers. Het aantal kinderen was bovendien op onze onderneming zeer gering.

Het is belangwekkend om in de literatuur, na de publicatie van COHEN in 1909, de verwarring te zien omtrent het vraagstuk der „influenza”-meningitis en de daarbij gevonden haemoglobijnophiele bacteriën.

¹⁾ l.c., bladz. 37.

²⁾ l.c., bladz. 40.

³⁾ M. STRAUB. Kindersterfte ter oostkust van Sumatra. Diss. Amsterdam. 1927.

⁴⁾ l.c., bladz. 40.

Verschillende redenen zijn daarvoor aan te geven. In de eerste plaats kon, zoowel in Duitschland, als in andere landen, niet iedere onderzoeker het feit bevestigen, dat alle stammen, gevonden in meningitis-setter, bij konijnen, na intraveneuse inspuiting, septichaemie verwekten (in Duitschland o.a. BENDER 1921 ¹⁾), zoodat bij dergelijke stammen elk verschil met influenza-bacteriën scheen te ontbreken.

De school van PFEIFFER verzette zich verder op theoretische gronden tegen de opvattingen van COHEN. Men wilde gaarne in dergelijke meningitis-stammen sterk „virulente” influenza-bacteriën zien (LEVINTHAL, 1921 ²⁾), terwijl het bestaan van de influenza-meningitis door PFEIFFER en anderen beschouwd werd, als het bewijs, dat de bacterie inderdaad een pathogeen micro-organisme voor den mensch is.

Het is onbegrijpelijk, dat de school van PFEIFFER altijd het feit over het hoofd heeft gezien, dat de „influenza”-meningitis onafhankelijk van het heerschen van influenza optreedt, vooral als men bedenkt, dat deze aandoening, volgens deze school, dan soms door sterk „virulente” influenza-bacteriën zou worden verwekt. Andere schrijvers staan op het standpunt, dat de bacterie van COHEN zeer zeldzaam zou zijn. Zoo zeggen LOEWENTHAL en ZURUKZOGU (Handboek van KOLLE en WASSERMANN, 1928), dat deze bacterie blijkbaar niet weergevonden is en DUJARRIC DE LA RIVIERE ³⁾, dat de bacterie zeer zeldzaam gevonden wordt en niet streng haemoglobinophil is.

In Amerika werden COHEN's waarnemingen spoedig grootendeels bevestigd door MARTHA WOLLSTEIN (1911 en 1915 ⁴⁾), al schijnt deze het werk van COHEN toen niet gekend te hebben.

Bij apen kon zij door intra-lumbale inspuiting met meningitis-stammen een etterige meningitis en septichaemie verwekken. Een antiserum tegen dezen stam bereid had goede therapeutische eigenschappen bij geïnfecteerde apen.

RIVERS en KOHN ⁵⁾ stelden in 1921 vast, dat van 13 meningitis-stammen 11 serologisch onderling veel verwantschap vertoonden. Door absorptieproeven vonden zij twee groepen bij deze 11 stammen. Sputumstammen vonden zij serologisch verschillend. Zij komen tot het besluit, dat de meningitisstammen een bepaald type in de groep der bacteriën van PFEIFFER vertegenwoordigen. Ook KRISTENSEN ⁶⁾ kwam in 1925 tot eenzelfde opvatting.

In ons land heeft KAPSENBERG ⁷⁾ (1929) als eerste de aandacht gevestigd op het veelvuldig voorkomen van de etterige meningitis met sepsis door haemoglobinophiele bacteriën. Hij bevestigde de

¹⁾ W. BENDER. Meningitis durch Influenzabazillen. Centralbl. f. Bakt. Orig. Vol. 87. 1931.

²⁾ l.c., bladz. 23.

³⁾ R. DUJARRIC DE LA RIVIERE. Etiologie et prophylaxée de la grippe. 1929.

⁴⁾ l.c., bladz. 39.

⁵⁾ l.c., bladz. 40.

⁶⁾ Geciteerd uit Thomson. II. 813.

⁷⁾ l.c., bladz. 40.

waarneming van COHEN, dat „meningitis”-stammen bij konijnen een septichaemie kunnen verwekken bij intraveneuse inspuiting. Ook serologisch vond hij de meningitisstammen verschillend van sputumstammen. De stammen uit het lumbaalvocht gekweekt, vond hij serologisch identiek met die, geïsoleerd uit bloed en nasopharynx der zieke kinderen. Hij beschouwt de bacterie van COHEN als een bepaald type in de groep der haemoglobinophile bacteriën, streng gescheiden van het type PFEIFFER. —

Het werk van MARGARET PITTMAN ¹⁾ uit het Rockefeller-Instituut werpt op het vraagstuk der bacteriologie van deze meningitisstammen een nieuw licht. Het is in staat de vele tegenstrijdigheden in de literatuur over deze stammen te verklaren. PITTMAN deelde mede (1931 en 1933), dat „influenza”-bacteriën in twee soorten cultures kunnen groeien, namelijk in smooth- (S) en rough (R)-cultures. De S-stammen vormen kolonies, welke „iridiseeren” bij schuin doorvallend kunstlicht. De S-bacteriën hebben een kapsel en vormen een oplosbaar, specifiek koolhydraat, aantoonbaar, evenals bij de pneumococcus door een praecipitatiereactie met een immuunserum. De S-cultures kunnen in vitro overgaan in R-cultures, die niet iridiseeren, geen gekapselde individuen bevatten en geen specifiek koolhydraat vormen. De S-stammen zijn „virulenter” voor muizen en konijnen dan de R-stammen. Met de praecipitatiereactie met immuunsera kan men meerdere subtypen onderscheiden. —

Eigen onderzoek over de bacteriologie der meningitisstammen.

De cultureele eigenschappen van haemoglobinophile bacteriën uit meningitissetter geïsoleerd.

Uit de kinderkliniek van Prof. SCHELTEMA en VAN LOOKEREN CAMPAGNE kregen wij welwillend de beschikking over een aantal meningitisstammen. Later ontvingen we deze uit verschillende klinieken in ons land.

Wij waarschuwen hier ook nog eens voor de degeneratievormen (grof, lang en gezwollen), die deze bacteriën in het lumbaalvochtpraeparaat kunnen vertoonen en waarmee de ongeofende diagnostisch geen raad weet. KAPSENBERG gaf daarvan een overzicht. De eerste cultuur der stammen uit lumbaalvocht slaat op platen meestal goed aan. Een paar maal vonden we op platen een slechten groei van de primaire cultuur en een goeden in buisjes. Men doet dus goed om altijd tevens in buisjes te kweken.

Het uiterlijk van de kweek van de meningitisstammen op doorzichtige Levinthalagar, scheen ons sterk afwijkend van wat we jarenlang beschouwd hadden als het normale voorkomen van cultures van H. Pfeiffer uit sputum.

De cultuureigenschappen kwamen echter overeen met die der

¹⁾ M. PITTMAN. Variation and type specificity in the bacterial species haemophilus influenzae. Journal Exp. Med. 1931.

sputumstammen. De bacteriën waren onbewegelijk, groeiden slechts bij aanwezigheid van X- en V-factor (bij 4 stammen nagegaan) en vormden alle indol. In microscopische praeparaten waren ze duidelijk dikker en toonden vooral in de eerste cultures sterke polymorphie.

De groei op Levinthal-agar is zeer intensief en reeds na 12 uur heeft zich een dik beslag gevormd. Afzonderlijke kolonies hebben een bol oppervlak. In de eerste 12—24 uur van een kweek toonen zoowel afzonderlijke kolonies als een cultuuroppervlak op de doorschijnende Levinthal-agar bij *schuindoovallend kunst- of zonlicht* een sterke schifting van het witte licht in de spectrumkleuren. Hoe schuiner het licht invalt, des te meer is de kleur naar rood verschoven. Zelfs de kleinste kolonies toonen het verschijnsel. Na 48 uur is de lichtschifting onduidelijk geworden en verdwijnt later geheel. Dan zijn de cultures niet met zekerheid te onderscheiden van die van sommige sputumstammen. Men mag pas tot het bestaan dezer lichtschifting besluiten, als men de cultuur van blauw tot rozerood ziet „oplichten”. De meeste sputumstammen hebben slechts een grijs-blauwe tint bij schuin doovallend kunst- of zonlicht, ook in zeer jonge cultures van twaalf uur ouderdom.

PITTMANN spreekt van „bluish iridescence” van kolonies van meningitisstammen.

SCOT¹⁾ had deze eigenschap ook reeds opgemerkt (1929). GREKOWITZ²⁾ (1929) beschreef kolonies als slijmerig en sprak van bacillus haemophilum mucosus. Hij vond ze echter niet streng haemoglobino-phiel. Mogelijk heeft hij dus andere bacteriën in handen gehad.

HARTMAN en JACKSON³⁾ beschreven in 1930 de cultuur als gelijkende op die van de pasteurilla-groep, waarvan de kolonies ook een zeer sterke lichtschifting vertoonen. —

Spectraal-kleurvorming vindt men in vele kolonies van micro-organismen.

PYPER⁴⁾ (1918) heeft als eerste getracht deze spectraalkleurvorming te verklaren. Hij toonde aan, dat het licht in coccenkolonies door buiging (diffractie) ontleed wordt in een traliespectrum en dat uit de grootte, der met een bepaalde techniek ontworpen buigingsspectra, de diameter der coccen (= de onderlinge afstand der „tralies” in het „rooster”) berekend kan worden.

Dr PYPER schreef ons, dat hij meende, dat de gewone influenza-bacterie te dun was, om goede diffractiespectra te geven en dat het voorkomen van dit spectrum in kolonies van meningitisstammen ook moest worden toegeschreven aan hun grootere dikte. Meningitisstammen zijn microscopisch inderdaad dikker dan sputumstammen.

Waarom het verschijnsel na 24 uur onduidelijk wordt, weten we niet. Misschien, dat de bacterie in oudere (dikkere) kolonies minder regel-

1) Geciteerd naar PITTMAN.

2) Geciteerd naar PITTMAN.

3) Geciteerd naar PITTMAN.

4) PYPER. The Med. Journ. of South Africa 1918. Medical Record, 1923, 1925. Journ. Med. Ass. of South Africa, 1927.

matig ten opzichte van elkaar liggen, zoodat de regelmatigheid van de tralie-openingen vernield wordt. Onder 30 meningitisstammen bevonden zich 2, waarvan de kolonies geen lichtdiffractie vertoonden. De cultures hiervan waren niet te onderscheiden van die van sputumstammen.

De S- R- dissociatie der lichtbuigende stammen (Pittman).

M. PITTMAN toonde, zooals reeds gezegd is, aan, dat de lichtschiftende stammen in vitro overgaan in „dof” groeiende stammen, waarvan de kolonies macroscopisch niet te onderscheiden zijn van die der „gewone” sputumstammen. Nadat wij haar onderzoek hadden leeren kennen, hebben we het gedrag van 3 van onze stammennagegaan. Twee van deze stammen werden uit sputum geïsoleerd (L en P). Zij behoorden allen tot subtype b (zie bladz. 56).

De stammen C₃ en L vertoonden drie maanden na hun isolatie steeds lichtschiftende kolonies. Ongeveer tegelijkertijd ontwikkelden zich toen echter in de cultures kolonies, welke deze eigenschap niet meer bezaten en bij afenten in de verdere passages volkomen „dof” bleken te groeien, zoodat ze in de kweek niet meer te onderscheiden waren van „gewone” sputumstammen. Hun andere eigenschappen kwamen overeen met die der lichtbuigende stammen en ze groeiden eveneens slechts bij aanwezigheid der X- en V-factoren in den voedingsbodem.

Bij den stam C₃ gelukte het door dagelijks één lichtschiftende kolonie over te enten, na enkele weken cultures te verkrijgen, waarin zich geen doffe kolonies meer ontwikkelden. Stam L groeide bij dagelijksche overenting onmiddellijk uitsluitend met lichtschiftende kolonies. Stam P toonde reeds enkele weken na de isolatie doffe kolonies en het kostte aanvankelijk veel moeite de lichtschiftende cultures te behouden.

De eerste vraag, welke opgelost diende te worden, was, of we geen mengsels van twee soorten stammen hadden geïsoleerd. Kruis-agglutinaties bewezen echter, dat de lichtschiftende en bijbehorende doffe stammen, wat hun antigene structuur ten opzichte van agglutinines betrof, identiek genoemd mochten worden. Straks komen we op deze agglutinaties terug.

We noemen met PITTMAN de lichtschiftende cultures: S-stammen en de dofgroeiende R-stammen, een onderscheid, dat zich reeds voor talrijke pathogene bacteriën heeft kunnen handhaven.

Zooals reeds beschreven vertoonen de S-cultures in de eerste 12 tot 18 uur een sterke lichtschifting van de kolonies en van het cultuuroppervlak bij schuin doervallend, sterk kunstlicht of zonlicht.

De kweken der R-stammen vertoonen het verschijnsel nooit en wij konden ze niet onderscheiden van die der „gewone” sputumstammen.

Bij opvallend licht zijn de S-kolonies iets minder doorzichtig dan de R-kolonies. Andere constante en onmiskenbare verschillen in uiterlijk of vorm der kolonies hebben we niet kunnen waarnemen.

We zijn ons dan ook er van bewust, dat de aanduiding met de woorden Smooth en Rough hier kunstmatig is. De groei der S-cultures is sneller dan die der R-cultures.

Om de S-cultures te behouden raadt PITTMAN dagelijksche overenting van een S-kolonie aan. Op deze wijze verkregen we steeds kweeken zonder R-kolonies. PITTMAN vermeldt, dat men vrij gemakkelijk R-kolonies kan verkrijgen door S-cultures dagelijks op gewone bloedagar over te enten. Bij stam L gelukte dit na elf overentingen. De eerste R-kolonies waren zeer klein.

Constant verkreeg PITTMAN R-cultures door de S-stammen te kweeken op voedingsbodems, waarin homolog antiserum gemengd was.

Morphologie der S- en R-stammen. In collargoloplossing (15%) ziet men in S-cultures het beeld van een gekapselde bacterie: een witten kring om een, bij bepaalde instelling, donker bacterielichaam. Met kapselkleuringen, o.a. die van MUIR, verkregen we geen overtuigende resultaten, in tegenstelling met PITTMAN. Met homolog type-specifiek immuunserum verkregen we geen beelden, die op de kapselzwellings van pneumococci (volgens NEUFELD) geleken. Verder onderzoek over dit thema is gewenscht, doch we achten het wel waarschijnlijk, dat de S-vormen een kapsel bezitten, zij het dan ook misschien een slijmkapsel en de R-vormen niet.

Vermoedelijk verklaart de afwezigheid van deze kapsel om de R-vormen het feit, dat de R-cultures de eigenschap der lichtdiffractie missen.

Indolvorming.

De R-varianten van de indolvormende stammen C₃ en L vormden evenzoo indol. De R-cultures van stam P vormden evenmin deze stof als de S-variant.

Pathogeniteit voor konijnen bij intra-veneuze inspuiting (fig. 5).

De S-vormen waren maandenlang na hun isoleering virulent voor konijnen bij intra-veneuze inspuiting. Zoo doodde een tiende deel van een agarbuiscultuur van stam L een 6 K.G. zwaar konijn in 24 uur met bacteriaemie, 5 maanden na de isoleering. (Waargenomen bij een konijneninspuiting ter immunisatie uitgevoerd).

Tegelijkertijd met het opnieuw nagaan der virulentie van de S-cultures, hebben we de virulentie der R-varianten beproefd. De S- en R-varianten waren dus even oud. Het is daarbij niet gelukt de R-stammen in het bloed van konijnen tot vermeerdering te brengen na intraveneuze inspuiting. Tabel 5 geeft het opmerkelijke verschil weer. De konijnen sterven soms wel na intraveneuze inspuiting met R-stammen zonder bacteriaemie. Waarschijnlijk is een endotoxine hierbij van beteekenis.

Tot dezelfde uitkomst kwam PITTMAN. WRIGHT en WARD¹⁾ toonden

¹⁾ J. WRIGHT en K. WARD. Studies on influenzal meningitis. Journal of Exp. Med., 1932.

aan, dat in vitro tot op de helft verdund, gedefibrineerd konijnenbloed den groei van een zeer gering aantal S-bacteriën niet kan verhinderen, terwijl de groei van 9.000.000 R-bacteriën in dezelfde hoeveelheid verdund bloed totaal opgeheven wordt.

TABEL 5.

Stam ¹⁾	Doseering	Bloedcultuur na:	
C ₃ (S)	1 agarbuiscultuur	5 uur: ++ S	
C ₃ (S) (I) . .	1 agarbuiscultuur	5 uur: ++ S	19 uur: + S
C ₃ (S) (II) . .	1 agarbuiscultuur	12 uur: + S	26 uur † ²⁾ : zwak + S
C ₃ (S) (III) .	1 agarbuiscultuur	12 uur: neg.	
C ₃ (S) (III) .	2 agarbuiscultures	4 uur: ++ S	15 uur †: +++ S
C ₃ (R)	1 agarbuiscultuur	5 uur: ++ R	
C ₃ (R) (I) . .	2 agarbuiscultures	5 uur: ZW + R	19 uur †: neg.
C ₃ (R) (II) . .	2 agarbuiscultures	5 uur: + R	19 uur †: neg.
L (S)	1 agarbuiscultuur	3 uur †: ++ S	
L (S)	1 agarbuiscultuur	5 uur: ++ S	17 uur †: ++ S
L (R)	1 agarbuiscultuur	5 uur: neg.	
L (R) (I) . . .	2 agarbuiscultures	4 uur: ++ R	17 uur: neg.
L (R) (II) . .	2 agarbuiscultures	5 uur †: neg.	
P (S)	1 agarbuiscultuur	5 uur: ++ S	
P (S) (I) . . .	1 agarbuiscultuur	3½ uur: ++ S	17 uur: ++ S
P (S) (II) . . .	1 agarbuiscultuur	4 uur: ++ S	17 uur †: ++ S
P (R)	1 agarbuiscultuur	5 uur: neg.	
P (R) (I) . . .	2 agarbuiscultures	5 uur: + R	19 uur †: neg.
P (R) (II) . .	2 agarbuiscultures		19 uur †: zwak + R (1 kolonie in 2 buisjes)

¹⁾ De Romeinsche cijfers duiden passage stammen aan. S = Smooth; R = Rough.

²⁾ † = overleden.

De stam C₃ werd uit meningitis setter geïsoleerd; de stammen L en P uit sputum.

Agglutinatie met konijnenimmunséra.

PITTMAN deelde mede, dat men bij konijnen na intra-veneuse immunisatie met S-stammen antisera kan verkrijgen met praecipiterende eigenschappen. Zij vond, dat, indien men een S-cultuur van den voedingsbodem spoelt met physiologisch zout en vervolgens

afcentrifugeert, in de heldere vloeistof, een opgeloste substantie aanwezig is, welke gepraecipiteerd wordt door een immuunserum. Het chemische karakter van deze stof is evenals bij de pneumococcen een polysaccharide.

R-stammen kunnen dit koolhydraat niet vormen en cultuur-afspoelsels ervan geven dus met een anti-S-serum geen praecipitaat. Het maken van een praecipiteerend immuunserum met S-stammen mislukte ons aanvankelijk. We hebben slechts sera verkregen, die agglutinatie gaven, het beste bij hogere temperaturen (56°). Hieronder komen we op de praecipiteerende sera en de bereiding ervan terug.

De hieronder vermelde agglutinatieproeven zijn dus alle verricht met sera, welke geen praecipitatie in S-cultures konden geven en waarvan we aannemen, dat de agglutinenen slechts gericht waren tegen de proteïnen van de bacterie-lichamen.

De beoordeeling van de agglutinatie van haemoglobinoïde bacteriën kan soms bemoeilijkt worden door spontane samenklontering van de microben in zoutwater of normaal serum. Deze spontane agglutinatie is altijd fijn korrelig. De R-stammen toonden meer neiging tot spontane agglutinatie dan de S-stammen, waarbij dit verschijnsel uitzondering was.

Wij gebruikten om de spontane samenklontering tegen te gaan, 0,2% zoutoplossing voor de verdunningen. De agglutinatiereacties, waarbij spontane samenklontering ontstond in de contrôles, hebben we niet in aanmerking genomen. Contrôles werden altijd uitgezet met zoutwater en normaal konijnsersum (1/50). De eindtiters waren bij herhaling der agglutinaties met hetzelfde serum niet steeds gelijk.

De agglutinatie der S-variant met de anti S- en R-sera.

De meest constante uitkomsten zagen we bij een temperatuur van 56° gedurende vier uur (waterbad); de vlokken waren meestal groot. Soms vormde het neerslag bij de lagere serumverdunningen één vaste massa op den bodem van de buisjes. Een enkele maal waren de vlokken fijn in alle buisjes. Ook zagen wij fijne vlokken in de lagere serumverdunningen en grovere in de hoge. De anti-R-sera gaven soms dezelfde groote vlokken als de anti-S-sera.

Stam L(S) werd door het anti-R-serum tot een belangrijk lageren titer geagglutineerd dan de R-variant. Bij gebruik van het homologe anti-S-serum was geen verschil te bemerken. —

De agglutinatie der R-stammen met anti-S- en R-sera.

De vlokking der R-stammen was soms even grof als die der S-stammen. De R-stammen klonterden reeds na zeer korten tijd ($\frac{1}{2}$ uur) samen, in tegenstelling met de S-stammen.

Agglutinaties bij een temperatuur van 37°. Bij gebruik van de S-stammen waren bij 37° de uitkomsten zeer verschillend bij de verschillende stammen. Soms ontstond geen agglutinatie, ook niet na

20 uur, dan weer was de titer belangrijk lager dan bij 56°. De vlokken waren soms zeer fijn. De stam P(S) echter werd bij 37° even goed geagglutineerd als bij 56°. De R-stammen werden bij 37° alle goed geagglutineerd. Type specifieke sera (zie bladz. 00) geven wel een goede agglutinaties bij 37° van S-stammen.

De uitkomsten der kruisagglutinaties toont tabel 6 .De meeste agglutinaties werden één of meer keeren herhaald, ter contrôle.

TABEL 6.

Antiserum		Stammen: S = Smooth; R = Rough				
	C ₃ (S)	C ₃ (R)	L (S)	L (R)	P (S)	P (R)
C ₃ (S)	1/1600	1/1600	1/800	1/800	1/200	1/200
C ₃ (R)	1/1600	1/1600	1/800	1/800		
L (S)			1/800	1/800		
L (R)	1/12800	1/6400	1/400	1/3200		
P (S)	1/400	1/800	1/1600	1/1600	1/6400	1/6400
P (R)					1/400	1/400

Men ziet uit de tabel, dat de S- en R-varianten van een bepaalden stam gewoonlijk door één serum tot dezelfde titer geagglutineerd worden. *Wij besluiten hieruit dan ook, dat de R-vormen inderdaad varianten der bijbehorende S-stammen zijn.* Absorptieproeven hadden het onderzoek moeten completeren en hadden het inzicht in de onderlinge verhoudingen der stammen nog kunnen verdiepen. De gelegenheid daartoe heeft ons echter ontbroken.

De type-specifieke immuunsera en de subtypen der S-stammen.

PITTMAN vond, dat niet iedere S-stam met een bepaald praecipiteerend immuunserum een praecipitaat kon geven, doch dat, evenals in de pneumococcengroep, ook hier serologische typen te onderscheiden zijn. In 1935 waren door haar reeds 6 sub-typen gevonden, aangeduid met de letters a, b, c, d, e en f. Ieder type vormt zijn eigen (type-specifieke) polysaccharide.

Met dergelijke type-specifieke antisera gelukt het ook met behulp van een agglutinatioproef bij 37° de verschillende subtypen uit elkaar te houden.

Mejuffrouw PITTMAN was zoo vriendelijk ons praecipiteerende sera

te sturen, zoodat wij van een aantal stammen, volgens haar nomenclatuur het subtype konden bepalen.

Daar alle stammen op drie na, die wij tot op heden gevonden hebben tot subtype b behoorden, hebben we ons voornaamste verdere onderzoek verricht met b-stammen en type-specifiek anti-b-serum.

We hebben gevonden, dat, in tegenstelling met onze eerste bereide anti-S-sera, welke geen praecipitinen bevatten, het serum van PITTMAN bij 37° een zeer goede agglutinatie der S-stammen gaf. In de laagste serumverduningen van 1/50 en 1/100 vormde zich een vast bacteriënvlies op den bodem van het buisje.

Pogingen om een praecipiteerend anti-S-serum te maken mislukte ons aanvankelijk, ook, als we het voorschrift van PITTMAN volgden, wat betreft de doseering. PITTMAN schreef ons echter ook, dat de bacteriën gekweekt moesten worden op konijnenbloed-bevattende bodem. Daar dit voor ons laboratorium een bezwaar was, hebben we vervolgens de methode van immuniseeren gevolgd, die gebruikelijk is voor het maken van praecipiteerende pneumococcensera en die berust op het inspuiten van groote doses gedooide of levende cultures. We hebben aanvankelijk met 0.4% formaline gedooide emulsies gebruikt van een 3 jaar oude meningitisstam, die steeds in S-vorm groeide en gingen tot een dosis van den inhoud van 10 agarbuis-cultures. Ook toen had echter het serum slechts agglutineerende eigenschappen bij 56°. Eerst toen hetzelfde dier vervolgens vier maal om de vier dagen was ingespoten met den levenden inhoud van één agarbuiscultuur van niet ouder dan 15 uur gaf het serum een goede praecipitatie en tevens agglutinatie bij 37°.

Onlangs verkregen we in korten tijd een uitstekend type-specifiek antiserum, door, om de 4 dagen versch geïsoleerde, met 0.4% formaline gedooide cultures in te spuiten in doses van resp. $\frac{1}{2}$, 1, 2 en 3 agarbuis-cultures).

Mogelijk echter speelt de aard van het gebruikte proefdier ook een groote rol bij het verkrijgen van goede type-specifieke anti-sera.

Sneldiagnose van het subtype door middel van agglutinatie op het objectglas in de koude.

Ons eigen bereide praecipiteerende anti-S-serum, zoowel als dat van PITTMAN bleek nog een andere eigenschap te hebben, welke voor een sneldiagnose van de desbetreffende bacterie zoowel als van het subtype van groot belang is.

Evenals de agglutineerende pneumococcon-konijnensera, gaf het type-specifieke serum tegen subtype b tot in een verdunding van 1 op 20 een onmiddellijke sterke agglutinatie van een homologe bacterie-emulsie in de koude. Het is noodig, dat men bij deze proef zeer jonge cultures gebruikt van ten hoogste 24 uur ouderdom en die kolonies uitzoekt, die een sterke lichtdiffractie vertoonen bij invallend kunstlicht. Deze agglutinatie is onmiskenbaar: de bacterie-emulsie valt direct uiteen in grove vlokken, die onmogelijk opnieuw

tot een emulsie kunnen worden fijn gewreven. Wij doen deze proef, evenals bij de type-diagnostiek der pneumococcen op een objectglas met een oogje onverdund antiserum. Het serumverbruik is zodoende minimaal groot.

Contrôle met een stam van een ander, nog onbenoemd subtype, was negatief, evenzoo die met sputumstammen van het type PFEIFFER.

R-varianten van het subtype b geven evenmin deze agglutinatatie in de koude te zien. We hebben gevonden, dat immuunsera, die geen praecipiteerende eigenschappen hadden, evenmin in staat waren onverdund in de koude agglutinatatie te geven, doch we hebben ook waargenomen, dat een voortgezette immunisatie van een konijn een serum leverde, dat uitsluitend kon praecipiteeren, doch de agglutinerende eigenschap in de koude totaal miste.

Hoewel voortgezet onderzoek over de voorwaarden voor het ontstaan van deze agglutinatatie in de koude dus nog noodig is, nemen we op het oogenblik aan, dat zonder type-specifieke praecipiteerende eigenschappen van een immuunserum en zonder de aanwezigheid van type-specifiek koolhydraat in de cultures geen agglutinatatie in de koude met niet of weinig verdund antiserum kan optreden en dat deze agglutinatatie dus even streng type-specifiek is.

Op een nadere analyse van deze praecipitatie en agglutinatatie, gaan we verder niet in. Men kan deze agglutinatatieproef uitstekend gebruiken als snel-diagnosticum. Meerdere malen konden we op deze wijze de diagnose van het subtype b stellen 8 uur na het overenten van een ons toegezonden cultuur. In een bacteriënrijk lumbaalvocht moet de onmiddellijke diagnose op deze wijze even goed mogelijk zijn, doch we hadden nog geen gelegenheid dit te onderzoeken. We vermoeden, dat de gemakkelijke agglutinabiliteit der S-stammen in een homoloog type-specifiek serum bij 37° eveneens berust op de type-specificiteit der sera. Daarnaast bevatten dergelijke sera ook agglutininen tegen de proteïnelichamen der bacteriën. Een sterk praecipiterend type-specifiek serum heeft daarom bij 56° niet altijd een hoge agglutinatatie-titer.

De verhouding der gewone sputumstammen tot de S- en R-varianten van Pittman.

Benoeming der type-specifieke meningitis- en sputumstammen.

PITTMAN neemt aan, dat gewone sputumstammen van het type PFEIFFER in R-vorm groeien. Wij zelf achten deze voorstelling onbewezen en uiterst onwaarschijnlijk (zie bladz. 162). Dat de groei der R-varianten der type-specifieke meningitis- en sputumstammen veel gelijkt op die der sputumstammen is zeker, doch is niet voldoende om aan te nemen, dat deze sputumstammen eveneens R-varianten zijn. We weten bijv. ook dat R-pneumococcen zonder meer niet gelijk te stellen zijn met de vergroenende streptococcen der mondholte, hoewel de kolonies volkomen op elkaar kunnen gelijken. Daarmede is natuurlijk niet gezegd, dat in de toekomst ook bij de gewone sputumstammen geen S-R-dissociatie van anderen aard bekend zal worden.

Voorloopig mogen we echter slechts de diagnose „R-variant” maken, als het anti-serum van den stam in staat is bij 56° een type-specifieke S-stam tot de titergrens te agglutineren. Ons onderzoek, vermeld in tabel 6, wijst hier uitdrukkelijk op. De volgende belangwekkende feiten zijn voorbeelden ervan, dat het soms wenschelijk is te weten, of een bepaalde gewone sputumstam inderdaad een R-variant is van een type-specifieke S-stam.

In een gezin stierf het jongste kindje (± 1 jaar) aan meningitis door een haentoglobino-phiele bacterie van het subtype b.

Uit de nasopharynx van de moeder, den vader en de drie zusjes werden slechts „gewone” bacteriën van PFEIFFER gekweekt, (sterk positieve kweken op Levinthal-optochine agar) en de vraag deed zich voor, of hier nu R-varianten van subtype b in het spel konden zijn, te meer daar een antiserum subtype b (van onzen stam C₃) de stammen moeder (M) en vader (V) bij 56° sterk agglutineerde. De stammen uit de kelen der zusjes vormden geen indol en toonden geen agglutinatatie met antiserum C₃(S).

Kruisagglutinatatie met een antiserum V gaf echter een totaal negatieve uitkomst met de stammen C₃(S) en C₃(R), zoodat wij hier niet mogen besluiten dat stam V een R-variant was. De gelegenheid heeft ons ontbroken ook een antiserum M te onderzoeken.

Een ander dergelijk onderzoek hebben we verricht met een sputumstam van een jongen met bronchitis, die even sterk geagglutineerd werd door het antiserum C₃(S) (stam Bo). Ook hier gaf de kruis-agglutinatatie met een antiserum Bo met de stammen C₃(S) en C₃(R) een negatieve uitkomst.

TABEL 7.

Anti-serum	Stammen+ = indol positief; — = indol negatief										
	Uit menin- gitis-etter		Uit sputum					Uit pharynx			
	C ₃ S +	C ₃ R +	Bo +	Sie +	Do +	M +	V +	Ha +	I —	II —	III —
C ₃ (S)	1/1600	1/1600	1/1600	1/100	neg.	1/1600	1/800	1/100	neg.	neg.	neg.
Bo	neg.	neg.	Spontaan								
V	neg.	neg.					1/400				

In tabel 7 hebben we de gegevens samengesteld: de stammen Sie en Do zijn andere sputumstammen. De stammen I, II en III zijn die der zusjes van eerstgenoemde familie. Uit de agglutinatatie-uitkomsten volgt ook nog, dat de proteïnelichamen der meningitisstammen van het type b wel verwant zijn met die van sommige gewone sputumstammen.

Ook in het volgende geval was het van belang om uit te maken, of een dof groeiende sputumstam een R-variant zou kunnen zijn van een bekend S-type.

We vonden in etterig sputum van een kindje, lijdende aan bronchiectasieën (bladz. 57) aanvankelijk slechts een S-variant, subtype b (stam L (S).) Een maand later vonden we in het sputum slechts talrijke koloniën van haemoglobino-phiele bacteriën van het gewone type van PFEIFFER. De vraag deed zich voor, of dit wellicht in R-vorm groeiende varianten zouden zijn van den eerst gevonden stam. De serologische verhoudingen tusschen een indol-positieven stam van dezen kweek (L Pf) en de stammen C₁ (S) en L (R) waren als volgt (tabel 8; agglutinaties bij 56°):

TABEL 8.

Antiserum	Stammen: S = Smooth; R = Rough					
	C ₁ (S)	C ₃ (S)	C ₃ (R)	L (S)	L (R)	L (Pf)
C ₁ (S)	1/800	1/800	1/1600	1/400	1/3200	1/100
L (R)		1/12800	1/6400	1/400	1/3200	neg.
L (Pf)		neg.	neg.	neg.	1/200	1/3200

De stam L (Pf) was na intra-veneuze inspuiting niet virulent voor konijnen. Uit de verkregen titers besluiten we, dat de stam L (Pf) geen R-variant is van subtype b, zooals stam L (R).

Van stam C₁ is het subtype niet bepaald, doch wel zeker behoort deze stam, die uit lumbaalvocht komt, ook hiertoe (vergl. onder).

De gelegenheid heeft voorloopig ontbroken om verder op dit belangwekkende thema in te gaan. Noodig is, dat eerst een groote reeks agglutinatieprouven plaats vindt van sputumstammen van het type PFEIFFER en alle tot dusverre bekende subtypen (a-f.) met anti-S- en R-sera van deze subtypen. Kruisagglutinaties met sera van positief reageerende sputumstammen en absorptieprouven zijn verder daarbij noodzakelijk. We hebben met dit werk thans een begin gemaakt, doch het is tot dusverre niet gelukt de typen c en d levend uit Amerika te verkrijgen. Ook hebben we reeds nieuwe subtypen gevonden. Op meer speculatieve beschouwingen omtrent een mogelijke spontane overgang van sputumstammen in type-specifieke stammen gaan we hier niet in, daar de huidige stand van het onderzoek er niet rijp voor is. Voorloopig houden we ons aan de voorstelling, dat de type-specifieke S-stammen met hun thans bekende subtypen a-f een bepaald type vertegenwoordigen in de groep der haemoglobino-phiele bacteriën, streng gescheiden van de groep der gewone sputumstammen. (Zie ook blz. 162). Wel kunnen we reeds zeggen, dat tot dusverre zelden een sputumstam geagglutineerd werd tot een hooge titer met een antiserum van subtype b.

Belangrijk is de naamgeving van deze groep micro-organismen: Het feit, dat PITTMAN¹⁾ onder 41 meningitisstammen 37 vond te behoren tot subtype b, bewijst, dat in Amerika het meerendeel der meningitis-gevallen veroorzaakt wordt door één bepaald stam-type.

Ook wij vonden onder 28 meningitis-stammen 26 van het subtype b. De overige 2 groeiden dof, zoodat het type niet bepaald kon worden (zie onder). Van de 28 stammen kwamen 15 uit Utrecht, 1 uit Zaandam, 1 uit Amsterdam en de rest uit de stad en de provincie Groningen²⁾. Ook in ons land is dus type b wel zeker de voornaamste meningitis-verwekker.

Het is verder nauwelijks aan twijfel onderhevig, dat de in 1909 door COHEN beschreven bacterie met dit subtype b van PITTMAN identiek is.

KAPSENBERG heeft in 1928 voorgesteld de bacterie van COHEN wetenschappelijk aan te duiden met *Haemophilus Meningitides* in tegenstelling dus met den naam *Haemophilus Influenzae* der Amerikaanse nomenclatuur. Het bezwaar tegen dezen naam is echter, zooals wij hieronder nader zullen beschrijven, dat de bacterie ook in sputum kan worden gevonden en dat er behalve subtype b nog meer subtypen bestaan.

Hoewel het niet onze taak is, hier een naam voor te stellen, willen we voorloopig spreken van *Haemophilus type Cohen-Pittman* (met haar sub-typen).

Het is thans goed te begrijpen, waarom er zooveel tegenspraak in de literatuur is ontstaan over de virulentie der meningitisstammen voor konijnen. Menige onderzoeker zal toch zijn proeven verricht hebben met den avirulenten R-vorm.

Dit is ons nog weer in het bijzonder duidelijk geworden, toen wij van Prof. Kapsenberg een voor tien dagen uit meningitissetter geïsoleerden stam ontvingen, die in cultures slechts „doffe” kolonies toonde en avirulent voor een konijn was bij intra-veneuze inspuiting; 5 uur na de inspuiting van twee agarbuis-cultures was het bloed reeds steriel. De stam werd door het antiserum C₃ (S) tot 1/3200 en door het antiserum C₃ (R) tot 1/1600 geagglutineerd, zoodat we hier mogelijk met een R-variant te maken hebben. Met PITTMAN achten we het zeer wel denkbaar, dat reeds in de eerste cultuur uit meningitissetter R-varianten groeien. Bij het isoleeren van twee S-stammen uit sputum namen we waar, dat de dissociatie reeds na twee resp. drie subcultures optrad. Omgekeerd zal het in de toekomst noodig zijn er zorgvuldig op te letten of ook H. Pfeiffer niet af en toe etterige meningitis verwekt. Een aanwijzing daarvoor hebben we reeds in een stam, die in de eerste cultuur uit lumbaalvocht dof groeide en bij 56° niet geagglutineerd werd, door een antiserum van den S-stam C₁. PITTMAN vond 3 van de 41 meningitisstammen afwijkend van subtype

¹⁾ M. PITTMAN. The action of type specific hemophilus antiserum. The Journal Exp. Med., 1933.

²⁾ We hebben de stammen ontvangen door de welwillende tussenkomst van de Collegae VAN DER HOEDEN, BEEKHUIS, TIMMERMAN, RUISCH en Professor VAN LOOKEREN CAMPAGNE.

b, zij vermeldt echter geen verdere gegevens over deze stammen. Verder is het duidelijk, dat enkele vroegere schrijvers reeds mededeeling gedaan hebben over het vinden van voor konijnen „virulente” stammen in sputum (WOLLSTEIN; de stam „*Hammett*” van EVANS ¹⁾). We kunnen het thans als zeer waarschijnlijk aannemen, dat hier het type COHEN-PITTMAN gevonden is.

Serumbehandeling.

Het spreekt van zelf, dat een antiserum voor de behandeling der meningitis en (of) sepsis door H. Cohen-Pittman, gericht moet zijn tegen de S-vorm van subtype b. PITTMAN ²⁾ beschrijft de zeer gunstige werking van een dergelijk antiserum bij proefondervindelijke infecties bij konijnen. De resultaten bij gevallen van meningitis zijn zeer twijfelachtig tot dusverre, doch we mogen niets nalaten om te trachten de zeer slechte prognose van deze aandoening te verbeteren. Ook het Rijks-Serologisch Instituut te Utrecht maakt thans een antiserum ³⁾

Belangrijk is de mededeeling van WARD en FOTHERGILL ⁴⁾, dat zij in vitro slechts een goede bactericide werking konden verkrijgen met een dergelijk antiserum, als tegelijkertijd normaal complement bevattend serum werd bijgevoegd en zij bevelen aan, het anti-serum samen te geven met normaal menselijk serum.

Zij handelen als volgt: elke inspuiting bestaat uit het toedienen van 6—8 cc. normaal mensenserum plus 15 cc. antiserum. Een van de twee dagelijksche inspuitingen geschiedt intra-lumbaal, de andere in de ventrikels en wel in de voorste hoorn van de zijventrikels als de fontanel nog open is of in de achterste hoorn door trepanatie-openingen in de occipito-parietale streek, naast de mediaanlijn. Bij bacteriaemie geven zij het serum ook intra-veneus.

GORTER ⁵⁾ behandelde op een dergelijke wijze (alleen met intra-lumbale inspuiting) een kindje van 2 jaar. Over een goed antiserum beschikte hij nog niet. Het lumbaalvocht van het patientje werd onder de behandeling steriel en af en toe toonde het kind klinisch duidelijke verbetering. Het lijden duurde anderhalve maand, toen het kind toch nog onverwachts stierf. GORTER noemt de resultaten terecht bemoedigend.

Het voorkomen van H. Cohen-Pittman.

De vondst ervan in etterig sputum en de beteekenis hier van.

Met de studie van H. Cohen-Pittman is thans een eerste begin ge-

¹⁾ EVANS. A. study of hemophilus influenzae. American Journ. of med. Science. 179. 1930.

²⁾ l.c., bladz. 54.

³⁾ Mondelinge mededeeling van Collega TIMMERMAN.

⁴⁾ WARD en FOTHERGILL. Americ. Journ. Diss. Children, 1932, 43, 873, geciteerd uit E. GORTER (ziet noot 5).

⁵⁾ E. GORTER. Over influenza-meningitis. Nederl. Tijdschr. v. Geneesk. 1934. I. bladz. 1190.

maakt wat betreft het voorkomen ervan, bij den mensch. Hier ligt thans een nieuw terrein open voor verder belangwekkend onderzoek.

Voor de techniek van het isoleeren der stammen is het noodig, dat men beschikt over type-specifieke antisera. Van Mej. PITTMAN ontvingen we de sera a, b, c, d, e en f. We hopen in de toekomst de bereiding van alle sera zelf ter hand te kunnen nemen. Tot dusverre bereidden we slechts het antiserum b wegens het veelvuldig voorkomen van subtype b. — De eerste kweeken uit materiaal moeten geschieden op Levinthalagar, ook in buiscultures (zie bladz. 43), waarop men, door het verschijnsel der lichtdiffractie, dat voor den geoefende onmiskenbaar is, de bacterie onmiddellijk kan herkennen.

Bepalen van de konijnenvirulentie heeft voor de practijk geen zin meer.

Vast staat thans het voorkomen van H. Cohen-Pittman bij gevallen van etterige meningitis bij jonge kinderen, waarbij zij dan tevens meestal septichaemie verwekken. Gevallen van primaire sepsis zullen vermoedelijk eveneens door dit type worden veroorzaakt. Gevallen van endocarditis, etterige arthritis, osteo-myelitis, pleuritis purulenta en andere localisaties, verwekt door „influenza”-bacteriën zullen in het vervolg nauwkeurig moeten worden onderzocht op het voorkomen van dit type en de subtypen.

Van beteekenis voor de epidemiologie van deze meningitis is de vondst van H. Cohen-Pittman in de neuskeelholte en in etterige sputa bij infecties der luchtwegen. PITTMAN vond het subtype a éénmaal in de pharynx bij pharyngitis en tweemaal naast pneumococcen (X-type) in sputum bij gevallen van „atypische” pneumonie (broncho-pneumonie?). Het b-type werd door haar éénmaal in de pharynx gevonden (pharyngitis), één maal in een thoraxempyeem met pneumonie en twee maal in het bloed bij pneumonie. De aetiologie dezer pneumonieën staat niet vermeld, evenmin de ouderdom der patiënten. Wij zelf vonden subtype b in het etterige sputum van een kindje met bronchiëctasieën, in het etterige sputum van een volwassen patiënt met croupeuse pneumonie, naast pneumococcen (het pneumococcentype werd niet bepaald) en in het etterige sputum van een volwassen lijder aan pneumonie, veroorzaakt door pneumococcen (type I). Deze lijder herbergde type b ook in groote hoeveelheden in de naso-pharynx.

Verder vonden we subtype b in het etterige sputum bij 2 lijders aan postoperatieve broncho-pneumonie, één maal in zuivere kweek en één maal naast pneumococcen (type II).

Subtype c vonden we blijvend aanwezig, samen met een kapselbacterie uit de Friedländergroep in etterig sputum, van een volwassen lijder aan bronchiëctasieën.

Subtype e vonden we in het etterige sputum naast Friedländerbacteriën en pneumococcen 28 en 19 van een patiënt met een pneumonie door pneumococcus type I verwekt. Het sputum rufum van dezen patiënt bevatte zeer veel pneumococcen type I en in het verloop der ziekte ook pneumococcen 28 en H. Pfeiffer. De pneumonie had een

gewoon verloop en de patiënt was niet ernstig ziek. Bloedcultures waren negatief.

Tabel 9 geeft een overzicht.

TABEL 9.

<i>Patiënt:</i>	<i>Sputum:</i>
1. Kind, 6 jaar. Etterige bronchitis met bronchiëctasieën.	<i>Etterig.</i> Reincultuur van subtype b Pittman. (Stam L (S) van tabel 5, 6 en 8), Later ook type Pfeiffer. (Zie bladz. 53).
2. Man, 32 jaar. Croupeuse pneumonie met waarschijnlijk etterige tracheo-bronchitis.	<i>Sputum rufum:</i> reincultuur pneumococcen (type niet bepaald). <i>Etterig sputum:</i> gemengde flora: pneumococcen; Gram-negatieve diplococcen; veel subtype b Pittman. (Stam P van tabel 5 en 6).
3. Man, 34 jaar. Croupeuse pneumonie met waarschijnlijk etterige tracheo-bronchitis.	<i>Sputum rufum:</i> pneumococcen type I. <i>Etterig sputum:</i> mengflora, waaronder veel subtype b Pittman.
4. Man, 24 jaar. Postoperatieve bronchopneumonie.	<i>Etterig.</i> Pneumococcen type II. Daarnaast subtype b Pittman. Geen andere micro-organismen.
5. Vrouw, 43 jaar. Postoperatieve broncho-pneumonie.	<i>Etterig.</i> Reincultuur subtype b. Pittman.
6. Man, 30 jaar. Chronische bronchitis met bronchiëctasieën in de rechter onder- en bovenkwab.	<i>Etterig.</i> Reincultuur subtype c Pittman. Later ook kapselbacteriën van Friedländer en pneumococcen (type 6 en 33).
7. Man, 21 jaar. Croupeuse pneumonie met pharyngo-trachëitis.	<i>Etterig sputum:</i> H. Cohen-Pittman (subt. e); Friedländer; pneumococcen (type 19 en 28). <i>Sputum rufum:</i> pneumococcentype I, laten ook pneumococcen (type 28) en H. Pfeiffer.
8. Man, 15 jaar. Postoperatieve bronchitis.	<i>Etterig.</i> H. Cohen-Pittman, subtype niet bepaalbaar. Daarnaast: pneumococcen type 17.

We zien dus, dat H. Cohen-Pittman over de luchtwegslijmvliezen in de gemeenschap circuleert.

We nemen aan dat H. Cohen-Pittman alleen of in samenwerking met de andere gevonden micro-organismen de ettering op het luchtweg-slijmvlies bij de bovenbeschreven gevallen heeft verwekt (zie later).

PITTMAN vond het subtype b eveneens in een pleura-empyeem. Het kan dus ook in de pleura-holte doordringen, zooals dit ook gezegd is voor H. Pfeiffer. In de bovenbeschreven gevallen van pneumonie mogen we niet aannemen, dat het type Cohen-Pittman mede het pneumonische proces veroorzaakt heeft, immers het sputum rufum bevatte de bacteriën niet.

We leggen er den nadruk op, dat de vondst van H. Cohen-Pittman in etterig sputum voor den lijder geen ernstige of een bijzondere betekenis behoeft te hebben. Met het heerschen van een epidemie van influenza heeft het voorkomen dezer bacteriën, zoowel in de meningen als in de bronchiën niet te maken. Waarom jonge kinderen en zuigelingen zoo ontvankelijk zijn voor infecties met subtype b is voorloopig nog een raadsel. Het vinden van subtype b bij volwassenen zal daarom een reden moeten zijn een desbetreffenden patient te isoleeren van zuigelingen en jonge kinderen. Van een dergelijke prophylaxe op grootere schaal kan natuurlijk geen sprake zijn.

Het spreekt van zelf, dat tot voor kort H. Cohen-Pittman in sputum niet herkend werd, maar gelijkgesteld werd aan H. Pfeiffer. Sinds wij regelmatig op H. Cohen-Pittman letten in sputumcultures, weten we, dat dit type zeldzaam in haar voorkomen is in vergelijking met H. Pfeiffer. Groot zal de fout, welke men vroeger moest maken, dan ook niet geweest zijn. PITTMAN vond op 91 stammen uit sputa en longen geïsoleerd 7 type-specifieke stammen, wij ongeveer op 100 sputumstammen 8. Zie ook bladz. 162. Vooral voor kinderartsen ligt hier een terrein open voor verder onderzoek.

HOOFDSTUK V.

HET VOORKOMEN VAN H. PFEIFFER BIJ ACUTE ETTERIGE KATARRHALE INFECTIES DER LUCHTWEGLIJMVLIEZEN.

Inleiding. Vraagstelling.

We beginnen met een voorbeeld uit de alledaagsche kliniek.

Patient J. Dr., 74 jaar. Geneeskundige Cliniek Groningen 25-5-'34 — 19-6-'34).

Sinds ongeveer 4 weken zou hij hoesten en slijm opgeven. De laatste paar dagen voelde hij zich zieker en zou koorts hebben.

Behalve een seniele dementie en een lichte diabetes mellitus vonden we bij dezen lijder vochtige rhonchi in beide onderkwabben en wel

caudaal paravertebraal. Het aantal rhonchi was spaarzaam. De temperatuurcurve geeft fig. 6 weer. Een thoraxfoto van den derden dag na opneming toonde alleen bij fotografeeren in ventrodorsale richting kleine verdichtingshaarden in de rechteronderkwab, geheel caudaal gelegen (fig. 7). De patient voelde zich niet ziek en zat meestal rechtop in zijn bed. Hij gaf veel groengeel sputum op, waaruit meerdere malen uitsluitend H. Pfeiffer gekweekt werd; tuberkelbacillen waren afwezig.

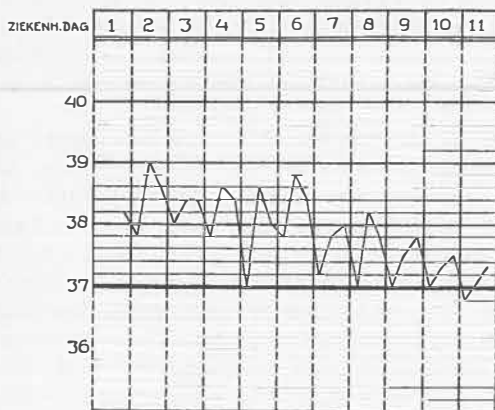


Fig. 6. Acute etterige broncho-bronchiolitis, waarschijnlijk met geringe lobulaire pneumonie in de rechter onderkwab.

Ook op bloedagar kwamen slechts koloniën van H. Pfeiffer op. Twee muizen, subcutaan met sputum geënt, bleven leven. Het bloedbeeld toonde een lichte leucocytose (13400 resp. 12700) met een sterke reductie der eosinophile leucocyten (20 resp. 75 per m.M³) en een sterk vermeerderd aantal leucocyten met staafkern (31%). De bloedvalsnelheid was sterk verhoogd (88 m.M. na één uur). De patient herstelde vlot, zonder verschijnselen in de longen over te houden. Ook Röntgenologisch was later niets meer te vinden.

Voor zoover wij weten, heerschte er in de Noordelijke provinciën in Mei 1934 geen influenza.

Belangwekkend is het om na te gaan, hoe verschillende onderzoekers en regimes het bovenbeschreven ziektegeval zouden beoordeelen.

Vele artsen zouden zich vergenoegen met hier eenvoudig een haard-pneumonie te diagnostiseeren. De temperatuur, het fysisch onderzoek der longen, samen met het opgeven van etterig („katarrhaal”) sputum, dat geen tuberkelbacillen bevat, zouden deze diagnose reeds rechtvaardigen. Het Röntgenonderzoek en het verloop bevestigt deze ten overvloede; in het kort een broncho-pneumonie dus, bij een bejaarden lijder aan diabetes, een ziektegeval van elken dag; strenge isolatie overbodig, een kamerscherm is voldoende.

Een bacterioloog, die de leer van PFEIFFER aanhangt, zou hier onmiddellijk influenza diagnostiseeren met een zuivere kweek van „influenza” bacteriën in het sputum. Hoort hij van pneumonische verschijnselen, dan is voor hem de diagnose influenza-broncho-pneumonie een feit. Bovendien zal hij overtuigd zijn van de noodzakelijkheid eener strenge isolatie.

Degene, die overtuigd is van de juistheid van de theorie van het filtrabele influenzavirus zal hier twee standpunten kunnen innemen. Hij, die onder den indruk van de talrijke vondsten van H. Pfeiffer tijdens de influenzapandemie van 1918, deze bacteriën nog als obligaats beschouwt voor de influenza (zooals de varkensinfluenza-bacteriën dit dan waarschijnlijk zijn voor de varkens-influenza) zal ook in dit geval het meest geneigd zijn tot de diagnose: influenza.

De bacterioloog echter, die de bacterie van PFEIFFER beschouwt als een luchtwegparasiet, die zowel samen met het influenza-virus als zonder dit kan parasiteeren, zal bovenbeschreven ziekte, evenals de clinicus beschouwen als een bronchopneumonie met als aetiologie de bacterie van PFEIFFER — zich beroepende op het feit, dat, toen zich het geval voordeed, geen influenza epidemisch heerschte en steunende op de mededeeling van den arts, dat deze er onmogelijk toe kan komen elke „triviale” bronchitis, bronchiolitis of broncho-pneumonie „influenza” te noemen. Wel zou hij thans verlangen, dat in de toekomst, ook bij deze gevallen, de afwezigheid van een influenza-virus zal moeten worden bewezen, b.v. met frettenproeven, doch momenteel is deze techniek nog niet rijp voor onderzoek op grotere schaal in de klinieken.

We geven een tweede voorbeeld uit de alledaagsche kliniek.

H. D., man, 60 jaar. Geneeskundige Cliniek Groningen, 8-1-'34 — 12-2-'34.

De anamnese gaf in het kort het volgende:

De patient werd opgenomen wegens hoesten met opgeven van slijm. Het hoesten met opgeven bestond reeds sinds 2 maanden. Hij gaf aan reeds verscheidene jaren wat te hoesten. Soms was hij benauwd er bij en het gierde op de borst bij het uitademen. De patient gaf vroeger nooit geelgroen slijm op. Op 15-jarigen leeftijd had hij longontsteking gehad. Hij verrichtte werk als koperslager en stond dus daarbij veel in dampen van salpeterzuur.

Wij vonden bij dezen patient talrijke vochtige niet klinkende

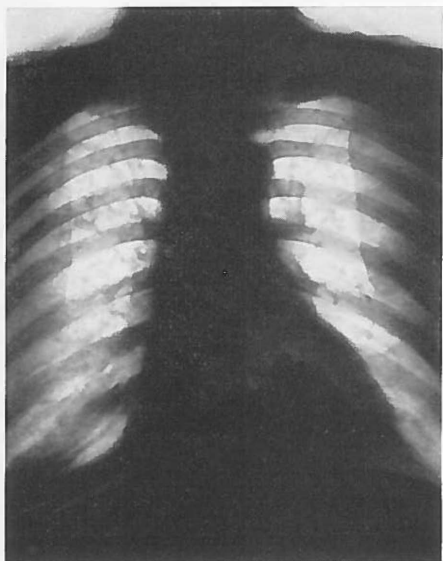


Fig. 7. Acute etterige bronchiolitis, waarschijnlijk met geringe lobulaire pneumonie in de rechter onderkwab.

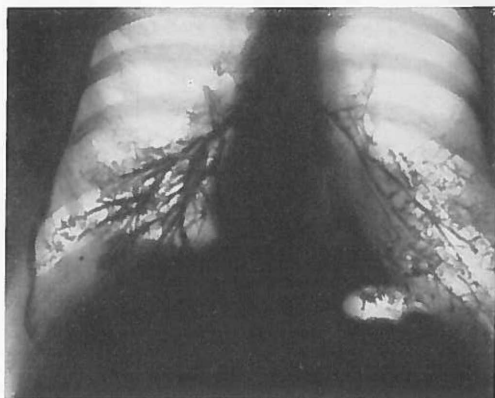


Fig. 8. Chronische etterige bronchitis in de rechter onderkwab. Lipiodolvulling der bronchi.

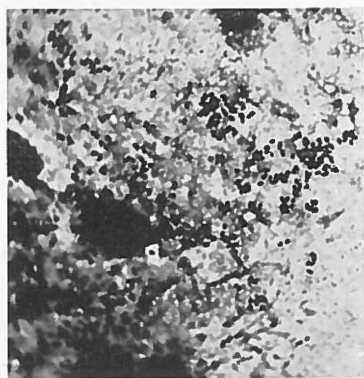
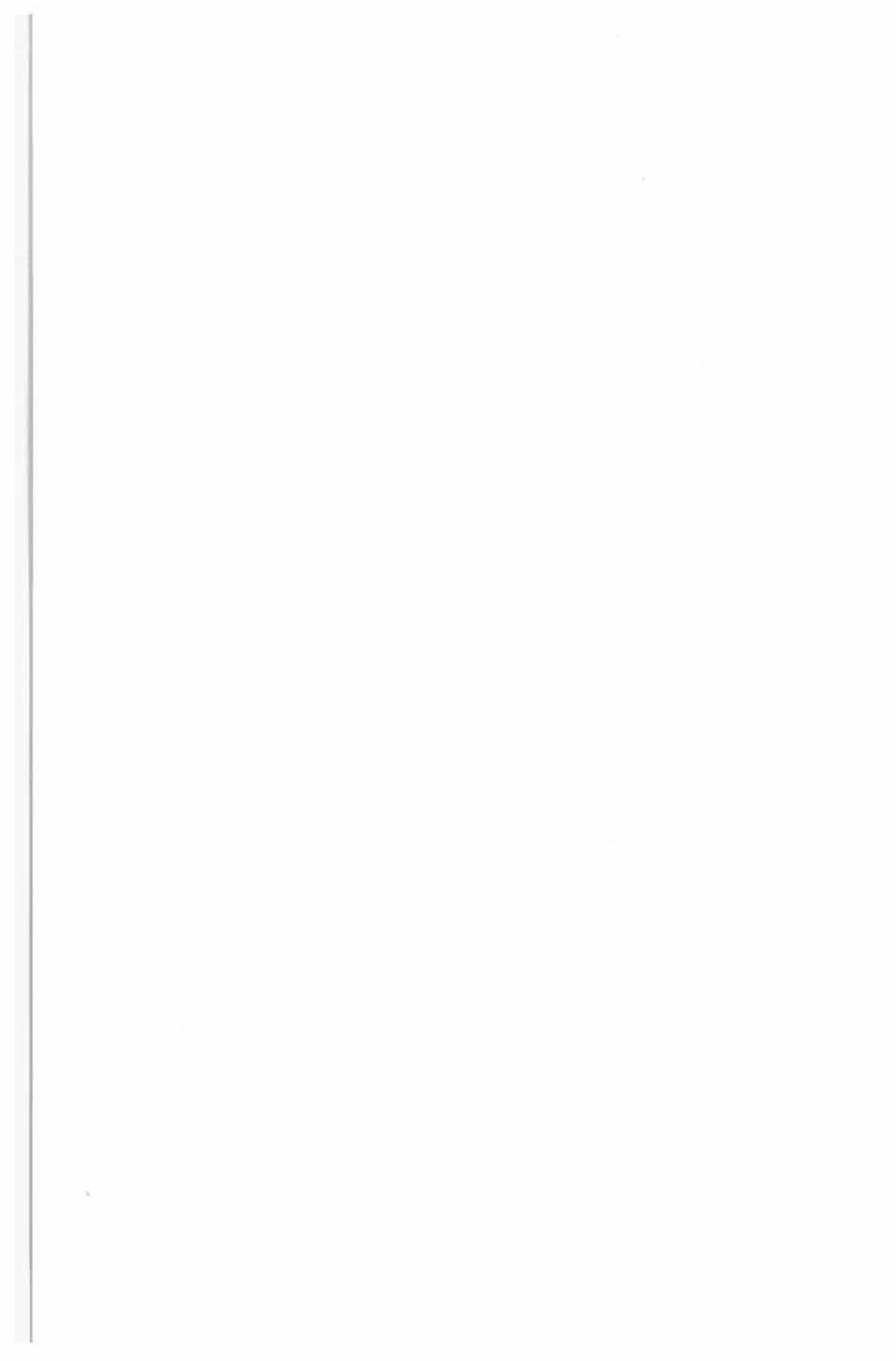


Fig. 9. H. Pfeiffer in het sputum bij chronische etterige bronchitis (patient van fig. 8).



Fig. 10. Acute etterige broncho-bronchiolitis met lobulaire pneumonie, ontstaan in aansluiting aan een longabsces (boven-rechts) Obductie.



rhonchi, alleen inspiratoir hoorbaar in de rechter onderkwab (paravertebraal en lateraal) en (rechter) middenkwab. In de basale paravertebrale gedeelten van de linker onderkwab waren af en toe ook vochtige rhonchi hoorbaar.

Een thoraxfoto toonde versterkte longteekening in het rechter onderveld, zonder longhaarden. Lipiodolfoto's toonden het bestaan van smalle cilindervormige bronchiëctasieën aan in de rechter onderkwab. Links waren de bronchi normaal wijd. (fig. 8). Het sputum was slijm-etterig. Het bevatte uitsluitend *H. Pfeiffer* (fig. 9). Muizen, subcutaan er mede ingeënt, bleven leven. Cultures op tuberkelbacillen bleven negatief. De reactie van VON PIRQUET was negatief. De patient bleef hoesten en sputum opgeven, hoewel later veel minder. Een jaar later bij een exacerbatie van de chronische bronchitis zagen we hem terug. Het sputum bevatte toen weer zeer vele bacteriën van PFEIFFER, en werd streng onderzocht op de afwezigheid van pneumococcen, (directe cultuur in serumbouillon). Deze waren afwezig.

Voor den arts is dit een typisch geval van chronische bronchitis en wel van den z.g. muco-purulenten vorm, met in het algemeen ongunstige prognose (recurreerende acute stadia, recurreerende broncho-pneumonieën, ontwikkeling van emphyseem of (en) sterkere bronchiënverwijding). De meeningen van de bacteriologen over de vondsten van *H. Pfeiffer* bij dergelijke patienten zullen sterk verschillen. De oude school van PFEIFFER sprak van „chronische influenza”, ook wel van chronische influenzabronchitis. JOCHMANN (1909) wilde in dergelijke gevallen in de bacteriën slechts saprophyten zien, die secundair op „zieke” bronchiënslijmvliezen woekerden (zie bladz. 00).

Ook WOLLSTEIN ¹⁾ zegt in 1920: the bacillus of PFEIFFER seemsto „grow” on any portion of the respiratory mucosa which is congested or inflamed”, en we kunnen wel zeggen, dat, voorzoover men bij dergelijke patienten bacteriologisch sputumonderzoek verricht, vele bacteriologen zich voor de saprophytaire natuur van de gevonden *H. Pfeiffer* zullen uitspreken.

In 1911 en 1912 hebben daarentegen VOGT ²⁾ en BRÜCKNER, GAETHGENS en VOGT ³⁾ nogmaals de veronderstelling geuit, dat de chronische etterige bronchitis en bronchi(ol)itits met bronchi(ol)-ectasieën, die men zoo dikwijls bij kinderen na mazelen en kinkhoest of „influenza” broncho-pneumonieën vindt, meestal onmiddellijk veroorzaakt en onderhouden zouden worden door *H. Pfeiffer*. Bij deze opvatting sloten zich BOSSERT en LEICHTENTRITT ⁴⁾ in 1919 aan. Met deze schrijvers dook de oudere opvatting der chronische „influenza”-etteringen der luchtwegslijmvliezen weer op.

¹⁾ M. WOLLSTEIN. The bacillus of Pfeiffer in Inflammations of the Respiratory Tract in Children. Americ. Journ. Dis. Child. Vol. 19. p. 459.

²⁾ H. VOGT. Chronische bronchioliëctasie. Jahrbuch f. Kinderkr. 74. 1911.

³⁾ BRÜCKNER, GAETHGENS en VOGT. Zur Bakt. der Respirationserkr. im Kindesalter. Jahrb. f. Kinderkr. 76. 1912.

⁴⁾ BOSSERT en LEICHTENTRITT. Chronische Lungenerkrankungen bei Kindern infolge Influenza. Deutsche Med. Wo. 1919. Vol. 47. P. 150.

In de leer- en handboeken der interne geneeskunde wordt H. Pfeiffer gewoonlijk terloops genoemd als microbe, welke bij de etterige chronische bronchitis gevonden kan worden. De meeste schrijvers hechten aan deze vondsten geen bijzondere beteekenis.

We leggen den nadruk op het feit, dat beide boven beschreven ziektegevallen er zijn uit de alledaagsche praktijk. Onze vraag luidt dan ook: *Hoe is in het algemeen de bacteriële flora samengesteld bij dergelijke alledaagsche luchtweg-infecties, in het bijzonder wat betreft het vinden van H. Pfeiffer?*

Het spreekt dan vanzelf, dat men, gezien den huidigen stand van het vraagstuk der influenza-aetiologie, niet in de fout mag vervallen elke infectieuze luchtwegaandoening zonder meer als influenza aan te duiden alleen op grond van het vinden van H. Pfeiffer. De voorbeelden, hierboven gegeven, doen dezen eisch duidelijk uitkomen. We houden ons dus aan de clinische benamingen: pharyngitis, tracheitis, bronchitis, bronchiolitis, broncho-pneumonie, en samenstellingen van deze ziektebeelden (b.v. tracheo-bronchitis of broncho-bronchiolitis) en zullen afzonderlijk hebben te overwegen of een primaire influenza-infectie bij het tot stand komen der ziektebeelden een rol kan hebben gespeeld.

We betitelen verder uitsluitend acute en chronische ziektegevallen met dezen clinischen naam, waarbij onmiskenbare verschijnselen bestaan van een (cellig) etterige exsudatie op het slijmvlies der luchtwegen, welke we herkennen aan het opgeven van slijmetterig sputum. Wij plaatsen dus daarmede een bepaald patholoog-anatomisch substraat — hier dus de (cellig)-etterige ontsteking van het bronchus-slijmvlies in het middelpunt van een klinisch-bacteriologisch onderzoek en — beschouwing.

Patienten met „coryza” beschouwen we niet, evenmin lijders aan infectieziekten, waarbij af en toe enkele droge of vochtige reutelgeruischen in de longen worden gehoord, zonder dat zij slijmetterig sputum opgeven.

Men maakt soms een onderscheid tusschen een katarrhale en cellig-etterige ontsteking van een slijmvlies. Terecht zegt TENDELOO ¹⁾, dat het woord katarrhaal, op deze wijze gebruikt, verwarring geeft. Het woord wordt bovendien misbruikt, b.v. in „katarrhale” pneumonie (broncho-pneumonie) en eosinophiele „katarrh”. Clinisch noch anatomisch bestaat een scherp verschil tusschen een sereuse en cellig-etterige slijmvliesontsteking. De eerste is meestal een onmiddellijke voorlooper van de tweede en de overgang is geleidelijk. Bovendien is, strikt beschouwd, een cellige exsudatie altijd vergezeld door een sereuse. Men doet dan ook goed, TENDELOO te volgen en onder katarrhale ontsteking of katarrh te verstaan een ontsteking van een slijmvlies, waarbij het exsudaat aan de oppervlakte treedt, waarlangs het vrij kan afvloeien (Katarrhe = letterlijk afstroomen), onverschillig van welken aard het exsudaat is (sereus, cellig, haemorrhagisch, etc.). Ook het gebruik van het woord etterig en slijmetterig eischt een nadere toelichting. De grens tusschen een leucocyten-rijk vloeibaar exsudaat, zooals men dat op het ontstoken luchtwegslijmvlies waarneemt en etter is niet scherp. Macros-

¹⁾ N. TENDELOO. Allgemeine Pathologie. 1919.

copisch bezien kan dit sereus-cellig exsudaat op etter gelijken. Men heeft echter bij de beschrijving van vloeibaar geelgroen exsudaat in de bronchi altijd het woord etterig exsudaat gebruikt. Eveneens spreekt men reeds van slijm-etterig sputum, als microscopisch de leucocyten grootendeels nog niet vervleed zijn. Vaak echter kost het moeite in praeparaten van slijm-etterig sputum nog goed herkenbare leucocyten te vinden, zoodat men in dergelijke gevallen met recht van etter kan spreken. In het volgende gebruiken we kortweg het woord etterige, of cellig-etterige ontsteking.

Te bedenken is verder, dat het exsudaat uit bronchioli en bronchi steeds gemengd met slijm naar buiten komt (slijmetter). Slijmklieren bevinden zich tot in bronchioli van 1 m.M. doorsnede. De etterige inhoud van abcessen in de long is zeer arm aan slijm, evenzoo het sputum van sommige lijders aan bronchiectasieën, waarin door atrophie of degeneratie van het bronchiaalslijmvlies de slijmproductie zeer gering is geworden. —

Behalve de bacteriologie der waargenomen ziektegevallen zullen we tevens de klinische bijzonderheden, alsmede de epidemiologie er van in het kort overzien.

Zooveel mogelijk zullen we de waargenomen feiten behandelen los van theoretische overwegingen omtrent de beteekenis ervan.

Acute etterige luchtwegkatarrhen in de Tropen.

We zijn in de gelukkige omstandigheden geweest een deel van onze waarnemingen te kunnen verrichten in de Tropen. Daardoor hebben de gegevens, die wij verzameld hebben voor ons meer algemeene beteekenis gekregen. Bovendien zagen we in de Tropen, als bedrijfsarts van een Mijnbouw Maatschappij, veel meer lijders met acute ziektebeelden dan in de Groningsche Cliniek, waar tegenover staat, dat in deze laatste meer patienten met chronische katarrhale aandoeningen werden waargenomen.

De Mijnbouwmaatschappij Simau (goud- en zilvermijnen) ligt in het Noord-Westen van het gewest Benkoelen ten Noorden van de Ketahoen-rivier in het voorgebergte van de Barisan-keten ongeveer 150 m. boven het zee-oppervlak, aan de grens van een schaars bewoonde streek en het oerwoud. Er is een gering, doch geregeld verkeer tusschen de havenplaats Benkoelen en Java, en de inwoners van het mijnkamp, ongeveer 2000 Inlanders (mannen, vrouwen en kinderen) en 60 Europeanen, zoodat van een geïsoleerde bevolking niet gesproken kan worden. Van de 2000 Inlanders zijn ongeveer 1500 contract-arbeiders, welke onder strenge medische contrôle staan en zich bij elke ziekte bij het hospitaal moeten melden en aldaar opgenomen worden. Zodoende bestaat in een dergelijke werkkring de gelegenheid ook niet-onmiddellijk ernstige aandoeningen klinisch waar te nemen. Het pionierswerk in dit gebied der ondernemings-hygiëne en koelie-behandeling hebben, zooals bekend, SCHÜFFNER en KUENEN verricht. Naar het door hen gegeven voorbeeld zijn thans de medische diensten op de ondernemingen meerendeels ingericht.

De contractkoelies zijn krachtige volwassen mannen van 20 tot 50 jaar, waarbij de jongeren van 20—30 jaar in aantal overwegen. De meesten dezer koelies werkten in de mijn.

In Simau zagen we aanvankelijk het nut van het sputumonderzoek op bacteriën, andere dan tuberkelbacillen, bij acute katarrhen der luchtwegen niet in. Eerst toen wij waarnamen, dat deze ziektebeelden jaarlijks gedurende bepaalde maanden van het jaar in epidemische verspreiding voorkwamen en soms gepaard gingen met kleine epidemieën van pneumococcen-pneumonieën werd onze belangstelling gewekt. We gingen aanvankelijk uit van de veronderstelling, dat deze katarrhale processen eveneens door pneumococcen zouden worden veroorzaakt. Niet alleen, dat men dit in hand- en leerboeken leest (STAEHELIN, SAHLI, STRÜMPELL), doch ook het feit van het soms samengaan van katarrhale aandoeningen met de croupeuse pneumonieën deed deze mogelijkheid bij ons opkomen.

Bij onderzoek der eerste sputum-praeparaten volgens GRAM gekleurd, zagen we of geen bacteriën of af en toe spaarzame pneumococcen. Eerst later leerden we letten op kleine Gram-negatieve staafjes, die cultureel bleken overeen te komen met H. Pfeiffer.

Van midden 1928 af werd toen iedere lijder met een katarrh der luchtwegen zoo nauwkeurig mogelijk onderzocht en bijna altijd een bacteriologisch sputumonderzoek verricht. Alleen op het hoogtepunt van groote epidemieën was het niet mogelijk van elk sputum cultures aan te leggen. —

Het onderzoek in Simau werd voortgezet tot November 1931.

Diagnostische moeilijkheden bij acute katarrhale luchtweginfecties.

Met de diagnose: diffuse bronchitis is de onervarene vaak te vlug bij de hand. Bij vele lijders aan infectieziekten bestaat een sterkere slijmproductie in de pharynx. Laat men hen zuchten, om de longen te ausculteeren, dan kan het hierdoor tot rochelgeruischen komen in de pharynx of larynx en deze worden over beide longen gehoord en soms als „diffuze” droge rhonchi beschouwd. Een korte hoeststoot is voldoende om al deze „rhonchi” in de longen te doen verdwijnen. Bovendien hebben deze voortgeleide keelgeruischen overal in de long hetzelfde klankkarakter, hetgeen er op wijst, dat ze alle van dezelfde plaats komen. Een tracheïtis kan op dezelfde wijze een diffuse bronchitis doen aannemen, waar deze waarschijnlijk niet bestaat en een slijmvlok in een hoofdbronchus kan den indruk wekken, dat alle bronchi van de desbetreffende longkwab ontstoken zijn. Men kan in het laatste geval door de bepaling van de plaats, waar men de droge rhonchi het luידste hoort, vaststellen waar ongeveer het slijm, dat de rhonchus veroorzaakt, zich bevindt. Vochtige rhonchi daarentegen planten zich niet of weinig voort en de uitbreiding, waarover men hen hoort, zijn een betrouwbare aanwijzing voor de plaats, waar zij ontstaan.

Een andere bron van vergissingen aan het ziekbed is gelegen in het feit, dat vele patienten een drogen „prikkelhoest” krijgen, zoodra ze koorts hebben. De aandacht wordt dan vaak ten onrechte op de luchtwegen geconcentreerd.

Bij een acute etterige katarrh der luchtwegen bestaat dikwijls tevens een nasopharyngitis. Soms kan men deze slechts duidelijk vaststellen door de rhinoscopia posterior, waarmede men dan slijmettervlokken op het hyperaemische slijmvlies waarneemt.

Groote moeilijkheden ondervindt men vaak bij de diagnose van acute exacerbaties van chronische etterige bronchitides, als men den lijder van te voren nooit gezien heeft. Het is, vooral met de karige anamnestiche gegevens van den Inlander, dan soms onmogelijk om uit te maken, of er een acute infectie in het spel is, of een verheffing van een chronische etterige bronchitis. Een lijder aan chronische etterige bronchitis, die koorts krijgt, ten gevolge van een andere infectieziekte, wordt in de eerste dagen vaak foutief beoordeeld, daar men de rhonchi denkt te zijn veroorzaakt door een acuut proces.

Bij de diagnostiek van katarrhale luchtweginfecties moet men er voortdurend voor op zijn hoede zijn, geen primair lijden, waar de katarrhen secundair zich bijvoegen over het hoofd te zien. Uit den aard der zaak geldt dit in de eerste plaats voor een primaire „influenza”-infectie. Dit is een vraagstuk, dat wij hier in het bijzonder zullen behandelen.

Verder komen vooral in aanmerking de typheuze ziekten en in Simau moest ook altijd rekening gehouden worden met de licht verloopende leptospirosen ¹⁾, die echter slechts zelden begeleid werden door katarrhale verschijnselen in de luchtwegen. Mazelen en kinkhoest kwamen aldaar indertijd niet voor (1926—'31). Het spreekt natuurlijk vanzelf, dat steeds de aanwezigheid van een actief tuberculeus proces zoo goed mogelijk moet worden uitgesloten (blz. 69). In Simau moesten we evenzoo denken aan het bestaan van een longsilicosis (silicaatrijk mijngesteente).

De algemeene eigenschappen van het sputum bij etterige luchtwegontstekingen.

Het opvangen van het sputum voor onderzoek moet geschieden in een Petrischaal. De arts doet goed het sputum persoonlijk op te vangen. Men bemerkt daarbij, of de patient het sputum uit de trachea ophoest, of dat hij het eerst uit de neuskeelholte naar beneden snuift en vervolgens opschraapt. Geeft iemand onmiddellijk op verzoek slijm-etterige sputum op, dan kan men aannemen, dat de exsudatie op het luchtwegslijmvlies rijkelijk is.

Macroscopisch uiterlijk van het sputum.

De sputumvlok in de Petri-schaal wordt tegen een zwarten achtergrond gehouden voor een macroscopisch onderzoek. Men mag het speeksel (met luchtblazen) niet verwarren met het sputumslijm. Dikwijls zien we deze fout door beginners (laboratoriumcursus) begaan. De geoefende herkent vaak slijm uit de nasopharynx aan het glazige korrelige uiterlijk en de taaiheid. Bovendien bevat het soms tabaksdeeltjes en is daardoor groezelig van tint.

Sputum, dat bij tracheïtis of bronchitis opgegeven wordt, kan, macroscopisch bezien, een verschillend uiterlijk vertoonen. In de leerboeken staat vaak vermeld, dat het sputum bij tracheïtis en bronchitis aanvankelijk zuiver slijmig en kleurloos is (sputum crudum

¹⁾ Variant van de Europeesche ziekte van Weil.

Zie J. MULDER. De leptospirosen in de Residentie Benkoelen. Geneeskundig Tijdschr. v. Nederl. Indië. 1930.

= rauw, onrijp sputum), en later overgaat in etterig (groengeel) sputum (sputum coctum = gekookt, rijp sputum). Hier bestaat echter geen scherpe grens. Houdt men een sputumvlok, die uit zuiver slijm lijkt te bestaan tegen een donkeren achtergrond, dan ziet men meestal kleine etter „streepjes” in het kleurloze slijm liggen.

Zuiver slijmig sputum, geheel zonder ettervlokjes bij tracheïtis en bronchitis hebben we, ook in het begin van deze aandoeningen slechts zeer zelden waargenomen. Het is bovendien altijd gering in hoeveelheid. Het spreekt vanzelf, dat wij onze bijzondere aandacht aan het vóórkomen van kleine ettervlokjes moeten schenken, daar deze geschikt zijn voor bacteriologisch onderzoek. Het omgevende doorzichtige slijm bevat meestal geen bepaalde flora. Bij overwegend (slijm)etterig sputum ziet men de slijmettervlokken omringd door een geringe hoeveelheid wit slijm en meer of minder speeksel. Het witte slijm voegt zich waarschijnlijk eerst in de hogere luchtwegen om het etterige gedeelte, doch vloeit hier niet mede samen. Vaak ontbreekt het geheel.

Zuiver etterig sputum (zonder slijmbijmenging) zagen we niet bij acute ontstekingen in den bronchiënboom, wel bij chronische ontstekingen in grootere bronchiëctasieën en longabscessen. Eenige bloedbijmenging werd vaak gezien bij acute processen. Over de haemoptoë bij chronische muco-purulente bronchitis zie bladz. 102.

Wij hadden aanvankelijk moeite met het begrip „drielagen” sputum, dat men bij bronchiëctasieën met putride sputum en putride longprocessen kan verwachten. We vonden n.l., dat elke eenigszins groote sputumhoeveelheid in een puntglas verzameld drie lagen toonde; onderin bevond zich een klein geelwit sediment, vervolgens een laag sereuze vloeistof, waarop slijmettervlokken dreven, gemengd met luchtblazen. Het geelbruine sediment bleek bij microscopisch onderzoek te bestaan uit plaatepitheliën uit de mondholte, leucocyten en mondbacteriën. Daarmede werd ons duidelijk, dat het geheele verschijnsel berustte op het feit, dat de meeste lijders samen met het sputum ook veel mondspeeksel mee expectoreerden. Alvorens een sputum als overvloedig en dunslijmerig te beschrijven mag men eerst wel terdege nagaan of geen gewoon mondspeeksel in het spel is! Vanzelfsprekend wordt ook het mondspeeksel bij het bepalen van de dagelijksche sputumhoeveelheid meegemeten. —

Het luchtgehalte van het sputum zou volgens SAHLI (Klinische Untersuchungsmethoden) des te grooter zijn, naarmate het sputum uit fijnere bronchi afkomstig is, waarin lucht en exsudaat zich innig met elkaar zouden kunnen mengen.

Wij zijn van meening, dat deze opvatting op een theoretische beschouwing berust en dat het practisch niet mogelijk is aan het voorkomen van luchtblazen in slijmetterig sputum te beoordeelen, uit welk niveau der luchtwegen het afkomstig is. De meeste luchtblazen in geëxpectoreerd sputum zitten in het mede opgegeven mondspeeksel. In de slijmettervlokken bij broncho-bronchiolitis ziet men zeer weinig of geen ingesloten luchtbellens. VON HOESSLIN ¹⁾, die zich

¹⁾ VON HOESSLIN. Das Sputum.

bij de opvatting van SAHLI aansluit, beeldt echter in zijn boek een fraaie gekleurde plaat af van een etterig sputum (bij „katarrhale griepneumonie”), waarin een paar luchtblaasjes zichtbaar zijn. Een afbeelding van pharynxsputum in zijn boek daarentegen laat zeer veel luchtblazen zien, zonder twijfel uit het bijgemengde mondspeeksel.

Bacteriologisch sputumonderzoek.

SAHLI (Klinische Untersuchungsmethoden) heeft gezegd, dat voor het aantoonen van micro-organismen in het sputum het microscopisch onderzoek van versch sputum veel meer waarde heeft dan de kweekproeven.

Een dergelijke uitspraak kunnen we niet aanvaarden, al schatten we ook de waarde van een goed sputumpraeparaat voor een voorloopige bacteriologische diagnose zeer hoog. Terecht zegt SAHLI, dat de meeste in sputa voorkomende micro-organismen dikwijls ook bij gezonden in de neuskeelholte voorkomen en dat de kweekproef daardoor op een dwaalspoor kan leiden. Ook zouden pathogene bacteriën in het sputum door saprophyten in de cultuur overwoekerd kunnen worden. Ons inziens kan men echter door een goede bacteriologische techniek deze beide foutenbronnen vermijden.

De kweekproef. Het betrekkelijke van een zuivere kweek van bacteriën in sputum.

Kweekt men geregeld uit sputa, dan zal men spoedig bemerken, dat meestal in cultuur een aantal kolonies van bacteriën opkomt, welke men niet in de praeparaten heeft opgemerkt en ook in het verloop der ziekte daarin niet gevonden worden. Is het aantal van dergelijke kolonies gering, dan is de kans zeer groot, dat men hier te doen heeft met microben, die niet tot de eigenlijke sputumflora behooren, doch afkomstig zijn uit de bovenste luchtwegen en de neuskeelholte. Het is n.l. zeer moeilijk een sputum geheel te reinigen van aanklevend speeksel. Zoekt men bijvoorbeeld een goed gewasschen sputumpraeparaat lang door, dan vindt men vaak hier en daar toch nog een groote veelhoekige plaatepitheelcel uit mond of neuskeelholte, waarin of (en) waaromheen zich talrijke mondbacteriën bevinden. Wij hebben echter wel gewasschen sputumvlokken, waarin uitsluitend bacteriën van PFEIFFER zichtbaar waren, in serum-bouillon gebracht zonder groei te verkrijgen van een enkel micro-organisme. Is daarentegen het aantal van dergelijke onverwacht opkomende kolonies groot, dan mag men voorloopig geen oordeel vellen over de bacteriologische flora in het sputum, alvorens men het onderzoek een of meer malen herhaald heeft en nieuwe praeparaten heeft gekleurd.

We zullen in het volgende verder zien, dat bij acute luchtweg-etteringen de flora in etter uit de trachea en groote bronchi meestal meer soorten bacteriën bevat, dan die uit de bronchioli. Zoo kan het

komen, dat verschillende sputumporties van eenzelfde patiënt een verschillende bacteriologische flora vertoonen, al naar het niveau, waarvandaan het sputum afkomstig is. Het is daarom noodig, dat men zooveel mogelijk meermalen sputum van dergelijke lijders onderzoekt, om tot een inzicht te komen in de bacteriologische omstandigheden.

We waarschuwen verder voor het uitzaaien van ongewassen, met de bronchoscopie verkregen, sputumvlokjes. Microscopische praeparaten van dergelijke vlokken bevatten even goed mond-epitheliën en mondflora als opgehoest ongewassen sputum. De bronchoscoop sleept mondinhoud naar beneden, die zich hecht aan het gaas, waarmee het sputum uit de diepte is weggeveegd.

Het spreekt verder vanzelf, dat men voor elke bacteriënsoort, die men wil kweken, optimale voedingsbodems moet gebruiken.

Algemeene ziekteverschijnselen en methoden van onderzoek bij de etterige acute luchtwegkatarrhen in Simau.

Het begin der ziekten was in de meeste gevallen niet acuut. De meeste lijders gaven aan reeds eenige dagen te hoesten, alvorens ze met hun werk ophielden.

De *klachten* waren in hoofdzaak hoesten met opgeven van sputum en een koortsig gevoel. Over pijn op de borst werd in de meeste gevallen niet geklaagd. Neusverkoudheid bestond tegelijkertijd slechts bij enkele patienten.

Het *ziektegevoel* was in het meerendeel der gevallen gering en hing in hoofdzaak af van de hoogte van de temperatuur en van de uitbreiding der katarrhale ontsteking.

Ook de *reconvalescentie* was, mits het katarrhale proces snel genas, vlot.

De *temperatuur*, die rectaal werd opgenomen, was bij vele acute gevallen verhoogd. De hoogte en de duur van de koorts was zeer verschillend. Bij degenen, waarvan de temperatuur normaal was in het hospitaal, is het waarschijnlijk, dat zij vóór de opname koorts hadden gehad, doch daarmee hadden doorgewerkt.

De *pols* was bij koorts versneld. Bij de hieronder beschreven gevallen van ernstige acute broncho-bronchiolitis was de pols langzamer dan men gewoon is bij een bepaalde temperatuur te vinden, (b.v. 78 bij 39°; 78 bij 40°; 94 bij 39°; 106 bij 40°). De spanning van den pols bleef, ook bij ernstige processen, op peil. Twee maal namen we een arhythmie door extra-systolae waar. Het betrof lichte gevallen van bronchitis en tracheitis.

Hartblock, dat zooals bekend, nogal eens bij influenza wordt waargenomen (MACKENZIE) zagen we niet.

Dyspnoe werd slechts aangetroffen bij lijders, waarbij een uitgebreide broncho-bronchiolitis moest worden aangenomen.

Het leucocytenbeeld. De tijd heeft ons, jammer genoeg, ontbroken bij alle patienten het leucocytengetal te bepalen, evenmin werd

„linksverschuiving” van de kernen der neutrophiele leucocyten bepaald. De eosinophiele leucocyten werden volgens ZOLLIKOFER in de telkamer geteld. Op enkele uitzonderingen na, welke we nog nader beschouwen zullen, vonden we normale leucocytengetallen of een matig sterke hyperleucocytose. Slechts bij ernstige broncho-bronchiolitis ontbraken de eosinophiele leucocyten geheel in het periphere bloed.

De *urine* bevatte bij hoge koorts een geringe hoeveelheid albumen. Opvallend was in sommige gevallen de uitscheiding van veel urobiline (urobilinogeen). Het onderzoek naar het voorkomen van deze stof geschiedde echter niet regelmatig.

Diarrhoe of *buikpijnen* namen we niet waar.

De *prognose* der etterige luchtwegkatarrhen was in Simau (in onzen tijd) zeer gunstig. Geen der lijders overleed.

We leggen er den nadruk op, dat wij bij de acute katarrhale infecties, op enkele uitzonderingen na, geen verschijnselen hebben gevonden, die op het voorafgaan of het gelijktijdig bestaan van een „influenza” zouden kunnen duiden. Daarmede bedoelen we dan de toxische influenza-symptomen, die we kennen van de pandemische en epidemische influenza, dus sterke uitputting, hoofdpijn, myalgieën, neuralgieën, sterk transpireeren, sterke leucopenie met hyp- of aneosinophilie, langzame reconvalescentie. Zeer belangrijk is verder, dat secundaire cocceninfecties zeer zelden gezien werden. Slechts bij één lijder sloot zich een pneumococcenpneumonie bij het katarrhale proces aan. Otitis media zagen we evenmin optreden. We zullen later de vraag onder het oog zien in hoeverre in Simau toch niet een „influenza”-virus als gangmaker voor de hier beschreven etterige katarrhen moet worden aangenomen.

Longverschijnselen. Alle lijders gaven geelgroen of groen-slijmetterig sputum op. De meesten van hen brachten op verzoek of kort daarna het sputum te voorschijn. De hoeveelheden sputum, die per dag werden opgegeven, waren zeer verschillend. De afwijkingen in de longen bestonden uit droge en vochtige rhonchi met verzwakt of opgeheven vesiculair ademen (zie verder onder).

Physische verschijnselen van infiltratie van het alveolaire weefsel zelf namen we in het verloop van een bronchitis, zooals reeds gezegd is, slechts éénmaal waar, en bij dezen lijder moest het bestaan van een pneumococcenpneumonie worden aangenomen.

Bij sommige lijders duurde het weken of maanden, voordat de bronchitis genezen was. Bij enkele patiënten werd deze aandoening chronisch.

Sinds Januari 1930 beschikten we over een Röntgenapparaat ter betere bestrijding van de longtuberculose. De meeste lijders, die we van midden 1928 af met acute luchtwegkatarrhen onder behandeling hebben gehad, konden toen nog Röntgenologisch onderzocht worden om de afwezigheid van een actief tuberculeus proces in de longen uit

te kunnen sluiten. Ongeveer 25% van ons totaal patientenaantal kon, wegens hun vertrek, niet meer geröntgend worden. Gezien het feit, dat vele van deze lijders na hun infectie nog weer teruggezien zijn, hetzij voor een andere aandoening, hetzij voor herkeuring voor een jaarlijksch hernieuwd contract, achten we de kans, dat we in deze groep longtuberculose over het hoofd gezien hebben, uiterst gering.

Het Röntgenbeeld der longen bij etterige broncho-bronchiolitis, kleine broncho-pneumonieën en geringe silicosis.

Daar geen der lijders met uitgebreide broncho-bronchiolitis overleed, hebben we geen autoptische controles kunnen verrichten van onze Röntgenfoto's in gevallen van dien aard.

We namen echter een lijder waar, welke overleed tengevolge van een acuut longabces in de linker bovenkwab met etterige broncho-bronchiolitis in de linker onderkwab, die voor het overlijden geröntgend werd en waarbij een dergelijke controle mogelijk was. De eerste longfoto deed het abces in de linker bovenkwab zien. Het linker onderveld vertoonde nog geen bijzonderheden. Tien dagen later verkregen we de foto van fig. 10. Het onderveld links vertoont een fijn-vlekkige teekening. Caudaal naast het hart zijn de vlekken iets groter en staan ze dichter opeen. De teekening in de rechter long was iets te sterk (silicosis?). Twee dagen later overleed de patient.

We vonden bij de obductie, behalve het longabces in de linker bovenkwab, een etterige broncho-bronchiolitis met verschillende kleine broncho-pneumonische haarden.

Professor BONNE in Batavia was zoo vriendelijk het microscopische onderzoek te verrichten en berichtte ons, dat het hier een acuut longabces betrof met acute broncho-pneumonie in de linkeronderkwab. Alle bronchioli in de onderkwab, die in de coupe zichtbaar zijn, bevatten veel leucocyten en de wand is acuut ontstoken. De broncho-pneumonische haarden in de onderkwabben vertoonden leucocytaire infiltraat met fibrine.

De etter uit de bronchioli bevatte zeer veel *H. Pfeiffer* (cultuur), naast enkele Gram-negatieve diplo-cocci. De etter uit het abces bevatte een multipiele gangreenflora, welke tijdens het leven van den patient ook steeds in het sputum gevonden was.

De foto van fig. 10 toont dus met zekerheid in het linker onderveld het Röntgenbeeld van een acute etterige broncho-bronchiolitis, waarschijnlijk met broncho-pneumonische haardjes. Deze laatste kunnen nl. nog later zijn ontstaan. De afwijkingen in het Röntgenbeeld moeten ontstaan zijn door de vulling van bronchi en bronchioli met (slijm)-etter, samen met peribronchitis resp. peribronchiolitis.

Alleen de bronchioli, welke dicht bij de plaat liggen, zullen als streepjes en vlekjes zichtbaar worden. Onmogelijk is in het algemeen de zekere interpretatie van grootere vlekjes. Behalve broncho-pneumonische infiltratie komen dan tevens in aanmerking atelektatische infundibuli.

In de coupes van beide longen waren tevens kleine hyaline bindweefselhaardjes zichtbaar met zeer veel grijs pigment. De patient werkte reeds 13 jaar in de mijn. Ongetwijfeld bestond hier dus een silicosis der longen. De iets te sterke diffuse teekening op de Röntgenfoto in de rechter long moet daarvan het gevolg zijn.

De ziektebeelden der acute etterige luchtwegkatarrhen in Simau.

We deelen deze schematisch als volgt in groepen in, al naar het niveau, waar de ontstekingsverschijnselen in sterkte op den voorgrond staan.

- 1) acute etterige broncho-bronchiolitis (eventueel met kleine haard-pneumonieën).
- 2) acute etterige bronchitis en tracheo-bronchitis.
- 3) acute etterige tracheïtis.
- 4) acute etterige naso-pharyngitis (zonder coryza).

Combinaties van deze verschillende beelden werden natuurlijk ook gezien.

Wij hebben reeds gezegd, dat wij in de Tropen op één uitzondering na, geen symptomen van infiltratie van longweefsel bij onze lijders aan bronchitis, resp. bronchiolitis hebben waargenomen. Nu leert de ervaring van den patholoog-anatoom, dat een etterige broncho-bronchiolitis dikwijls met (eenige) pneumonie verloopt. De patholoog-anatoom spreekt dan ook bijna altijd in dergelijke gevallen van broncho-pneumonie, ook al is de pneumonische component hiervan ook slechts microscopisch klein. Bij de hier beschreven lijders, waarbij we van broncho-bronchiolitis spreken, moeten we aannemen, dat bij velen wel eenige pneumonie in anatomischen zin aanwezig is geweest, *doch klinisch en ook Röntgenologisch stond het pneumonisch karakter zoozeer op den achtergrond*, dat wij hier spreken van acute etterige (cellig-etterige) broncho-bronchiolitis (Capillaire bronchitis). We komen later uitvoeriger op dit thema terug.

De acute etterige broncho-bronchiolitis (eventueel met kleine haard-pneumonieën).

We hebben in deze groep van ziekten twee klinische vormen leeren onderscheiden, n.l. een vorm met licht verloop, en een ernstigen vorm, gepaard gaande met hooge continue koorts. De laatste vorm was zeldzaam en we namen daarvan slechts drie gevallen waar.

Van de licht verlopende gevallen van broncho-bronchiolitis hebben we een twintigtal gevallen gezien.

Schematisch deelen we deze als volgt in:

1. *GevalLEN met continue of remitteerende koorts in de buurt van 39°.*
2. *GevalLEN met intermitteerende of sterk remitteerende hooge temperaturen.*
3. *GevalLEN met remitteerende of intermitteerende lage temperaturen in de buurt van 38°.*

Geen dezer patienten voelde zich ernstig ziek. De temperatuur was nogal eens het hoogst in den ochtend of 's middags om 12 uur (fig. 19) en de daling was altijd lytisch. Een etterige nasopharyngitis was dikwijls aanwezig. We moeten dit wel eveneens aannemen voor een tracheïtis. De longverschijnselen bestonden uit grootere of (en) fijnere vochtige rhonchi, bijna altijd te hooren in beide onderkwabben of in

één der onderkwabben. Op dit laatste feit leggen we zeer den nadruk, daar we hier aanvankelijk vreemd tegenover stonden. Aan het voorkomen van deze voornamelijk eenzijdige broncho-bronchiolitis kan echter geen twijfel bestaan. STRÜMPPELL noemt het feit in zijn leerboek. Ook bij LEICHTENSTERN's beschrijvingen van de „influenza-bronchitis” vindt men het. We konden de eenzijdigheid van het proces bij één lijder ook Röntgenologisch vastleggen (bladz. 75).

In het verloop van sommige acute broncho-bronchiolitiden werden ook de bronchioli van één of beide bovenkwabben aangedaan. Bij 3 van 19 lijders aan broncho-bronchiolitis hebben we dit waargenomen. Jammer genoeg hebben we hiervan geen X-foto's kunnen maken. We hebben één lijder gezien, bij wien in alle kwabben veel fijne rhonchi te hooren waren. Deze patient was erg benauwd. Niet alleen, dat dus meestal de onderkwabsbronchioli werden aangedaan, doch gewoonlijk hebben we de vochtige rhonchi het eerst in de meest caudale paravertebrale gedeelten van de onderkwabben gevonden (dorsaal tot op een handbreedte boven de ondergrenzen). Soms traden ze het eerst op in de caudale laterale gedeelten (links in de lingua).

Soms bleven de rhonchi beperkt tot de onderkwabben, andere malen vonden we boven de caudale gedeelten van de aangrenzende bovenkwab(ben) eveneens rhonchi.

Leucocytenbeeld. Belangrijk is, dat we bij de meeste lijders, waarbij we het leucocyten-getal bepaald hebben, een normaal aantal of een matig sterke leucocytose vonden, terwijl de eosinophiele leucocyten bij geen dezer lijders geheel uit het periphere bloed verdwenen waren. Alle hier beschreven gevallen deden zich voor tijdens epidemieën van acute etterige luchtwegslijmvlieskatarrhen.

Om herhalingen te voorkomen zij hier gezegd, dat van iederen lijder het haemoglobinegehalte volgens TALLQVUIST werd nagegaan (ankylostomiasis) en eveneens bij iedereen het bloed op malaria-parasieten werd onderzocht.

De sputa werden steeds ook onderzocht op de aanwezigheid van tuberkelbacillen met de kleuring van ZIEHL-NEELSEN.

De volgende gevallen zijn voorbeelden:

1. *Broncho-bronchiolitis met continue of remitterende koorts in de buurt van 39°.*

Patient Salimoen. No. 6161. Mijnarbeider, ± 35 jaar. Temperatuurcurve fig. 11. Opname (waarschijnlijk) 2en ziektedag wegens koorts en hoesten. We hoorden fijne vochtige rhonchi caudaal in beide onderkwabben, zonder demping, bronchiaal ademen of alveolair-crepiteren. De patient gaf veel groengeel slijmetterig sputum op, waarin slechts massa's H. Pfeiffer te zien waren, (cultuur: indolpositieve stam). Sputum rubiginosum werd niet opgegeven. De longfoto van den 3en dag na opname (fig. 12) gaf in het linker onderveld vlekke en streepvormige schaduwen te zien, die naast de linker hartgrens geleidelijk samenvloeiden tot een grooteren „haard”. In het rechter onderveld was de longteekening ietste sterk om

nog als normaal te kunnen worden beschouwd. Vlekken waren daar niet. De longfoto van den 5en dag na opneming toonde hetzelfde. Na 14 dagen, toen de patient werd ontslagen en geen rhonchi meer te hooren waren in de longen, warden vlekken in het linker onderveld veel minder dicht, doch nog duidelijk aanwezig. Een na-onderzoek kon wegens ons vertrek niet plaats vinden.

Er bestond geen etterige nasopharyngitis.

Leucocyten den 2den dag van opneming: 11800 per m.M³., eosinophile leucocyten 300 per m.M³.. Den 5en dag na opneming waren deze getallen respectievelijk 17000 en 75.

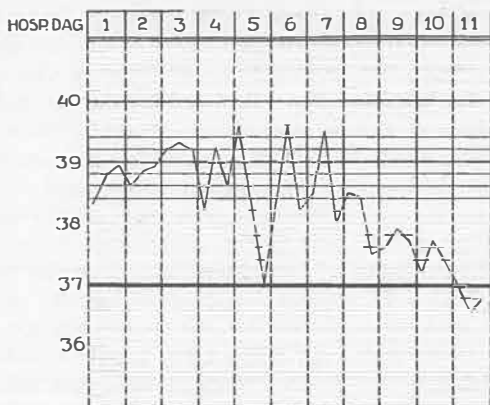


Fig. 11. Acute etterige broncho-bronchiolitis in beide onderkwabben.

De beoordeeling van dit type van ziektegeval is niet moeilijk. De lage temperaturen van korten duur samen met het bloedbeeld sluiten typheuze ziekten of pneumococcenpneumonie met voldoende zekerheid uit. Van een eventuele voorafgaande of begeleidende influenza-infectie blijkt klinisch niets. Ook het bloedbeeld pleit tegen het bestaan van influenza. We komen dus niet verder dan de diagnose „primaire” etterige broncho-bronchiolitis in beide onderkwabben, wellicht met kleine „broncho-pneumonische” haardjes in de linker onderkwab. Het is echter waarschijnlijk, dat deze verdichtingen mede door atelektase zijn ontstaan.

Patient Djamin. No. 5252. Mijnarbeider, ± 45 jaar. Temperatuur-curve fig. 13. Het verloop van dit lichte geval geleeek veel op dat van het bovenstaande. Gering ziektegevoel. Talrijke vochtige rhonchi in beide onderkwabben, caudaal para-vertebraal en lateraal. Veel slijmetterig sputum, waarin massa's bacteriën van PFEIF-

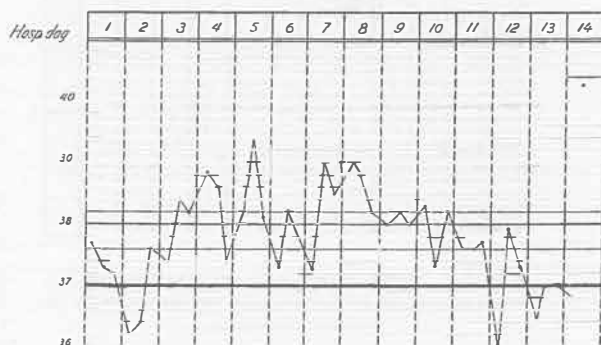


Fig. 13. Acute etterige bronchiolitis (met miliaire lobulaire pneumonie?) (Geneesk. Tijdschr. v. Nederl. Indië 72. 1932).

FER, later ook enkele Gram-negatieve diplococci en éénmaal enkele Gram-positieve diplococci. De cultuur er van was moeilijk en gelukte slechts door het optreden van satellietgroei om kolonies van Gram-negatieve diplococci.

De longfoto (fig. 14), den 10en dag na opneming genomen, gaf een belangwekkend beeld te zien: Midden- en onderveld in beide longen zijn fijngevekt door kleine ronde en V-vormige verdichtingen, die hier en daar een netwerk vormen. De vlekken staan het dichtst opeen naast de hartschaduw en nemen vandaar naar lateraal in aantal af. Het beeld moet eveneens verklaard worden door verstopping der kleine bronchi met secreet, wellicht samen met acute peri-bronchiolitis en „miliaire” broncho-pneumonieën met (of) atelektase van kleine alveolen-gebieden. De geringe dichtheid der haarden in de peripherie der longvelden kan samenhangen met het feit, dat de long lateraal verder van de plaat verwijderd is.

De longfoto, vijf dagen later, toonde duidelijk vermindering in de sterkte der vlekking, een 3e foto, 24 dagen later, gaf een volkomen normaal beeld te zien. De patient had voor 4 jaren een dergelijke ziekte doorgemaakt, welke echter niet nauwkeurig bestudeerd was; vermeld staat slechts: acute bronchitis met veel slijmetterig sputum. In den tusschentijd zagen we den patient herhaaldelijk terug (voor een herkeuring en huideczeem), zonder dat we longafwijkingen konden vaststellen.

Gevallen met intermitterende hooge temperaturen.

Patient Tjokrodikromo. No. 4137. Mijnarbeider, \pm 35 jaar. Temperatuurcurve fig. 15. Sinds 3 jaar in de mijn. Vroeger nooit ziek. Thans hoesten met koorts. Talrijke vochtige rhonchi in beide onderkwabben, met opgeven van veel slijmetterig sputum. Temperatuur intermitterend tot 39°. De Röntgenfoto der longen

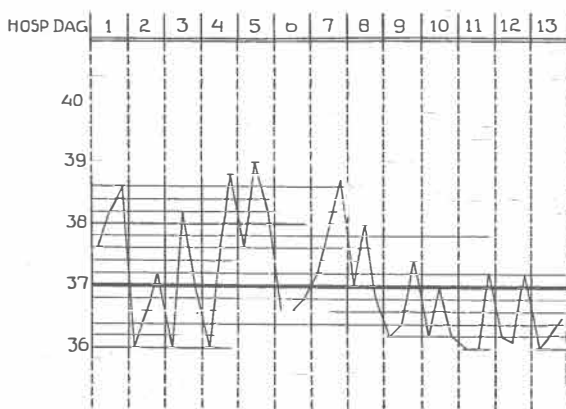


Fig. 15. Acute etterige broncho-bronchiolitis waarschijnlijk met lobulaire pneumonie in de rechter onderkwab.

van den 8en dag na opname (fig. 16) laat kleine verdichtingshaarden zien in het rechter onderveld, samen met een versterkte teekening met geringe vlekking in de rest van dit onderveld en ook, hoewel minder duidelijk, in het linker onderveld.

Den 3en dag na opneming bestond een leucocytose van 17400 leucocyten; Eosinophielen 150 m.M³. Den 5en dag na opneming waren deze cijfers resp. 15600 en 150. De

vochtige rhonchi bleven in de rechter onderkwab langer hoorbaar dan in de linker. We hebben den patient na acht maanden teruggezien en hebben toen geen afwijkingen in de longen gevonden, ook niet voor het X-scherm.

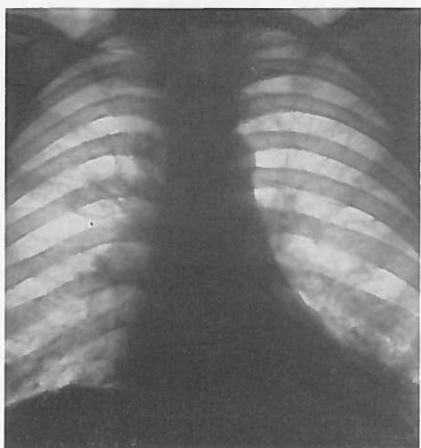


Fig. 12. Acute etterige broncho-bronchiolitis (met lobulaire pneumonie?) in beide onderkwabben, het duidelijkste in de linker onderkwab.

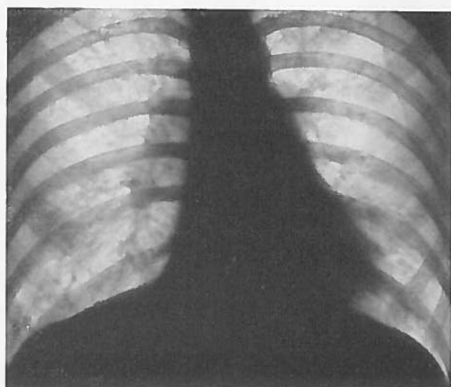


Fig. 16. Acute etterige broncho-bronchiolitis, waarschijnlijk met lobulaire pneumonie in de rechter onderkwab.

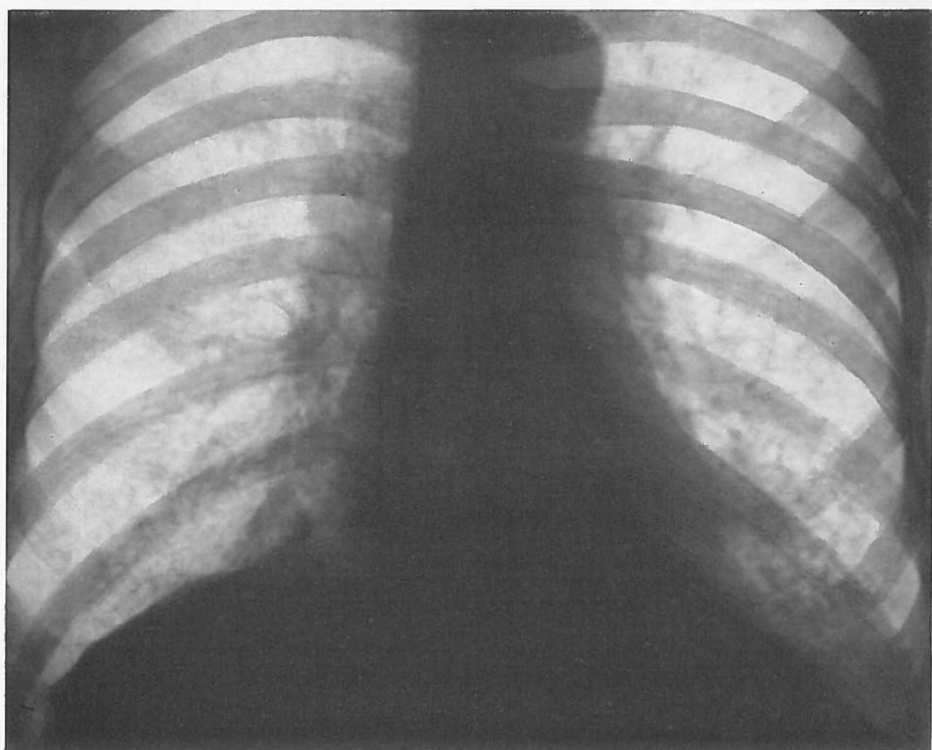


Fig. 14. Acute etterige broncho-bronchiolitis (met miliaire lobulaire pneumonie?)



Bacteriologisch sputumonderzoek. In alle praeparaten hebben we H. Pfeiffer gevonden. De hoeveelheden waren matig groot. De bacteriën werden op drie verschillende dagen gekweekt. Op bloedagar kwamen geen pneumococcenkolonies op.

3. Gevallen met remitteerende of intermitteerende temperaturen in de buurt van 38°.

Patient Ali. No. 6236. Mijnarbeider, \pm 35 jaar. Temperatuurcurve fig. 17. Bij dezen lijder vonden we slechts fijne vochtige rhonchi, uitsluitend in de rechter onderkwab, gedurende het geheele ziekteverloop. Het ziektegevoel was gering. Er bestond een etterige naso-pharyngitis. De longfoto's van den 3en en 5en dag na opname toonden een sterke, fijn vlekkegige, deels netvormige teekening uitsluitend in het rechter onderveld (fig. 18). We hebben verzuimd een foto te maken met ventro-dorsalestralenrichting. Een maand later was de teekening in het rechter onderveld nog in geringe mate aanwezig. Patient gaf veel slijmetterig sputum op met massa's bacteriën van PFEIFFER en enkele Gram-negatieve diplococcen in de praeparaten. Pneumococcen zagen we niet. Den 5en dag na opname bestond een geringe hyperleucocytose met 500 eosinophiele leucocyten per m.M³. ¹⁾. Bij ontslag waren nog vochtige rhonchi hoorbaar in de rechter onderkwab. Patient kon wegens ons vertrek niet meer verder bestudeerd worden.

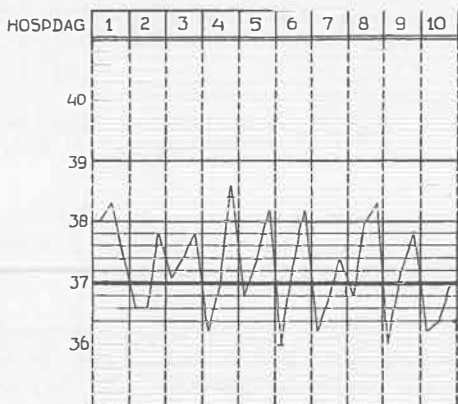


Fig. 17. Acute etterige broncho-bronchiolitis in de rechter long.

We vinden het belangrijk, dat wij hier Röntgenologisch de eenzijdigheid van het acute proces konden aantoonen, terwijl dit eveneens klinisch duidelijk was. Ook blijkt uit dit ziektegeval, hoe licht een dergelijke etterige broncho-bronchiolitis kan verlopen. Wel moet daarbij de mogelijkheid overwogen worden, dat deze patiënt reeds een chronische etterige bronchitis van te voren had, zoodat de hier beschreven aandoening als een acute exacerbatie zou moeten worden opgevat.

Patient Pajoeng. Mijnarbeider, \pm 20 jaar. Temperatuurcurve fig. 19.

Ook bij dezen patient hebben we talrijke vochtige rhonchi alleen in de linker onderkwab gevonden gedurende het geheele ziekteverloop. In praeparaten van

¹⁾ Hypereosinophilie berust bij Inlanders meestal op worminfecties (ankylostomiasis). De getallen der eosinophielen worden bij acute infecties in dergelijke gevallen hooger bevonden dan men zou verwachten.

het slijmletterige sputum hebben we steeds massa's H. Pfeiffer gevonden, éénmaal samen met enkele diphtherioïde bacteriën en afgeronde Gram-positieve diplococci, andere dagen zonder andere micro-organismen (cultuur sterk positief).

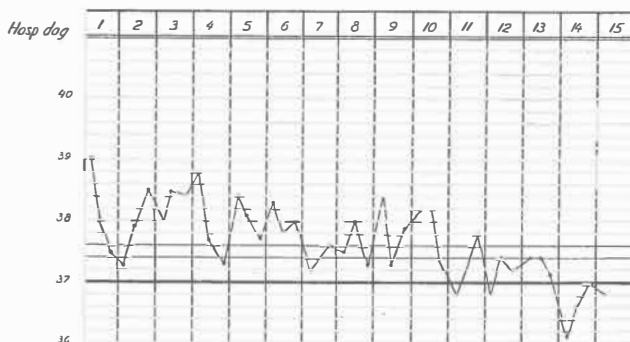


Fig. 19. Acute etterige broncho-bronchiolitis in de linker onderkwab. (Geneesk. Tijdschr. v. Ned. Indië 72. 1932).

Den 2en dag na opname vonden we 9300 leucocyten per m.M³. met 600 eosinophielen per m.M³. Bij ontslag bestond nog bronchitis. We zagen den patient een maand later opnieuw terugmetkoorts, gedurende één dag en bronchitis in de linker onderkwab. Ook

toen bevatte het sputum H. Pfeiffer zonder andere microorganismen.

Een jaar later waren in de longen geen afwijkingen meer te vinden. Een X-foto der longen, weer 1½ jaar later genomen, toonde geen afwijkingen.

We zouden nog talrijke ziektegevallen van hetzelfde type kunnen mededeelen, doch volstaan met de bovenbeschreven patienten.

We vinden het merkwaardig, dat we geen enkel kind met broncho-bronchiolitis gezien hebben, doch het aantal kinderen op de onderneming was zeer gering. —

Ernstige broncho-bronchiolitis met hooge continuele koorts.

Hieronder volgen de ziektegeschiedenissen van drie patienten met ernstige broncho-bronchiolitis purulenta. Er uit blijkt, hoe lastig dergelijke gevallen voor een klinische beoordeeling kunnen zijn.

Patient Noerhadie. No. 1199. Arbeider in de stampmolen, ± 40 jaar. Temperatuurcurve fig. 20. De patient werd den 2den ziektedag opgenomen wegens koorts. De temperatuur bedroeg 40°.2. Het bloed bevatte geen malaria-parasieten.

De temperatuur daalde den 4en ziektedag tot ± 38°, zonder dat we een bepaalde diagnose hadden gesteld. Den 7den ziektedag werd de patient voor het X-scherm doorgelicht en er werden geen haarden in de longen gezien. Den 8en dag begon de patient te hoesten en werd dyspnoeïsch. De temperatuur steeg opnieuw en bereikte den 11den dag weer 40°. Den 10den dag hoorden we beiderzijds in de onderkwabben talrijke vochtige rhonchi, zonder percussietoonverkorting bronchiaal ademen of alveolair-crepiteren. De patient gaf toen etterig sputum op, dat wemelde van H. Pfeiffer en tevens enkele pneumococci bevatte. De pols bleef relatief langzaam t.o.v. de temperatuurhoogte. Voor het leucocytenbeeld zie

onder. De temperatuur bleef 11 dagen schommelen tusschen de 39° en 40°. De afwijkingen in de longen bleven beperkt tot de beide onderkwabben, waar slechts vochtige rhonchi gehoord werden zonder demping of bronchiaal ademen. Het sputum bleef slijmletterig en was overvloedig in hoeveelheid.

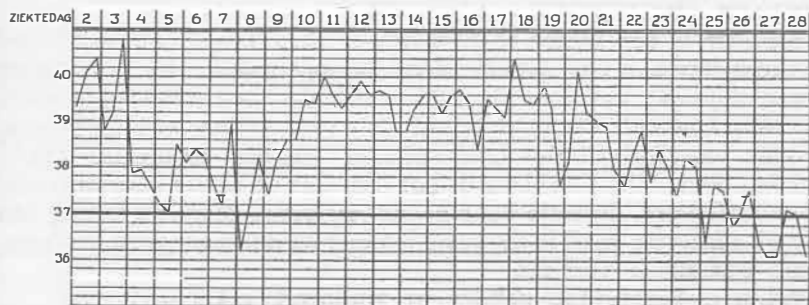


Fig. 20. Acute etterige broncho-bronchiolitis in beide longen (na influenza?)

Sputum rubiginosum werd niet waargenomen. In de nasopharynx van den patient was veel slijmletterig aanwezig. De temperatuur daalde den 21sten ziekte dag en bereikte met een lytische daling de norm. De patient herstelde volledig.

De longfoto van den 13den ziekte dag toonde in beide ondervelden links en rechts van het hart geringe kleinvlekkige schaduwvorming.

De foto van den 17den ziekte dag toonde zeer fraai op dezelfde plaats fijne netvormige samenkomende vlekjes en streepjes, met een samenvloeiing tot een grootere vlek op één plek, zoowel links als rechts. De vlekking werd naar boven toe geleidelijk minder sterk. De longvelden lieten meer licht door dan op de vorige en latere foto's (emphyseem; fig. 21).

De foto, 3 weken later genomen, toonde nog een rest van vlekking in het linker onderveld.

Leucocytenaantal: 10den ziekte dag: (eerste dag van de pulmonale verschijnselen): leucocyten totaal 13300 per m.M³, eosinofielen 100 per m.M³; 13den ziekte dag: Leucocyten totaal 16100 per m.M³, eosinofielen totaal 50 per m.M³; 17den ziekte dag: Leucocyten totaal 12250 per m.M³, eosinofielen totaal 0 per m.M³.

Bacteriologisch onderzoek: Een bloedgalcultuur (21sten ziekte dag) bleef negatief. Na afloop der ziekte was de Widal (typhus, paratyphus A en B) negatief.

Sputum: Den 10den ziekte dag (eerste dag der pulmonale verschijnselen) wemelde het sputum-praeparaat van bacteriën van Pfeiffer. De volgende dagen bleef dit bestaan, doch vonden we tevens spaarzame Gram-positieve diplococci in de praeparaten, welke in cultuur gebracht werden op Levinthalagar. Gram-negatieve cocci bevatte het sputum niet, ook niet cultureel. Zoo lang sputum opgegeven werd, waren talrijke bacteriën van PFEIFFER aanwezig. Het kweken ervan was moeilijk.

Epikrise: Zonder X-foto's zou het hier moeilijk zijn, overtuigend het bestaan van een croupeuze pneumonie uit te sluiten. Thans kon hierover geen twijfel meer bestaan en voor het longproces kan men

slechts het klinische etiket acute etterige broncho-bronchiolitis gebruiken. De vlekjes op de X-foto van fig. 21 kunnen wijzen op het bestaan van kleine (broncho-)pneumonische haardjes, doch de mogelijkheid van atelektatische longgedeelten is niet uit te sluiten. In ieder geval staat het (broncho)-„pneumonische” karakter van het beschreven ziektebeeld geheel op den achtergrond.

Moeilijker is het echter te beslissen of deze broncho-bronchiolitis hier secundair aan een andere ziekte is opgetreden. Het is o.i. zeer onwaarschijnlijk, dat van den 2den tot den 8sten ziektedag reeds bronchitis bestond. De ziekte deed zich voor tijdens een algemeene endemie van katarrhale aandoeningen (zonder croupeuze pneumonieën, Sept. '31). Denkbaar is het dus, dat de eerste koortsperiode in een „influenza”-infectie haar oorsprong vond. Mogelijk is nog een leptospira-infectie, doch in dit geval hebben we daarnaar geen bacteriologisch onderzoek verricht.

Typhus of paratyphus konden we voldoende zeker uitsluiten.

De bovenbeschreven lijder, waarbij we longfoto's konden maken, gaf ons de mogelijkheid ook het longproces van beide volgende patiënten met meer zekerheid te beoordeelen. We hadden aanvankelijk een zekere diagnose van deze twee ziektegevallen als onmogelijk beschouwd.

Patient Kartodimedjo. No. 5901. Mijnarbeider, \pm 35 jaar. Temperatuurcurve fig. 22.

De patient werd den 1sten ziektedag opgenomen wegens koorts en hoesten. De temperatuur bedroeg 's avonds $40^{\circ}.2$ en we vonden een bronchitis in de rechter onderkwab. De volgende dagen werd de patient benauwd. De respiratie-frequentie

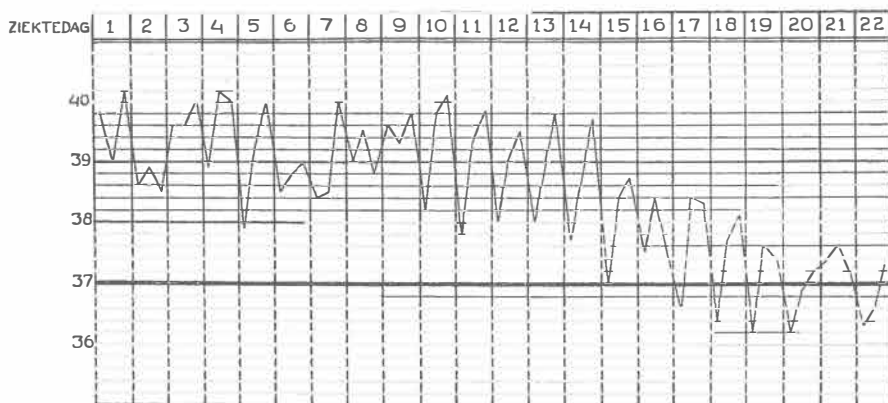


Fig. 22. Acute etterige broncho-bronchiolitis in beide longen.

was aanvankelijk niet zeer hoog (30 per minuut). De temperatuur bleef continu hoog; de pols was opvallend langzaam ten opzichte van de temperatuur, (84 bij $39^{\circ}.8$; 66 bij 40° ; 78 bij $40^{\circ}.2$). De patient gaf de eerste dagen geen sputum op.

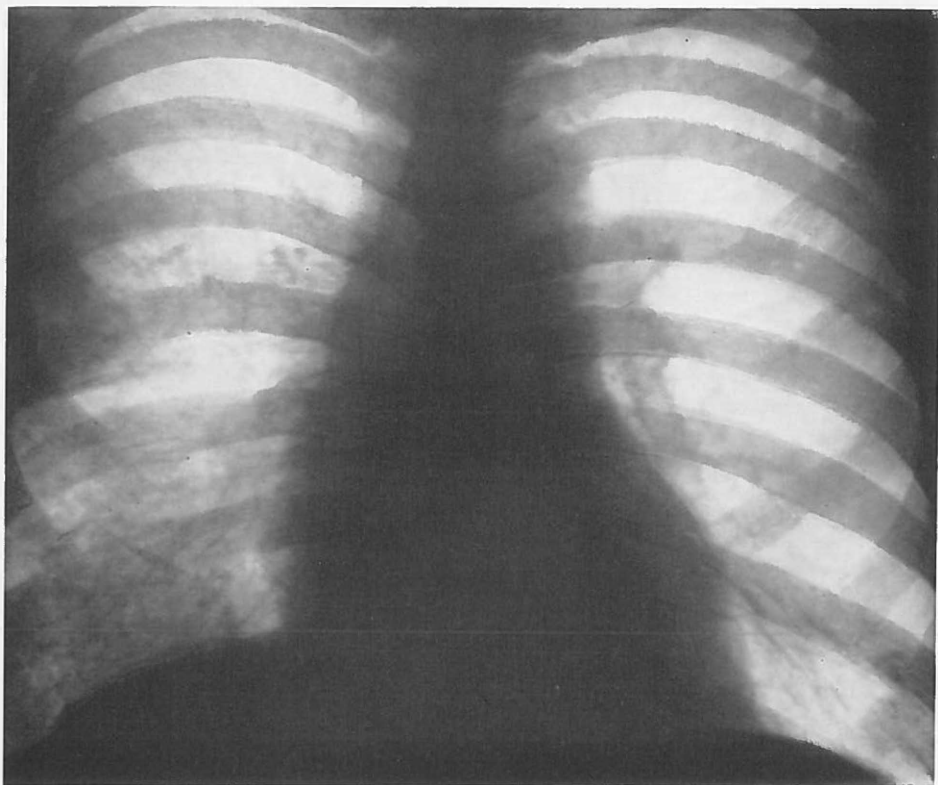


Fig. 18. Acute etterige broncho-bronchiolitis in de rechter long
(met geringe lobulaire haardpneumonie?)

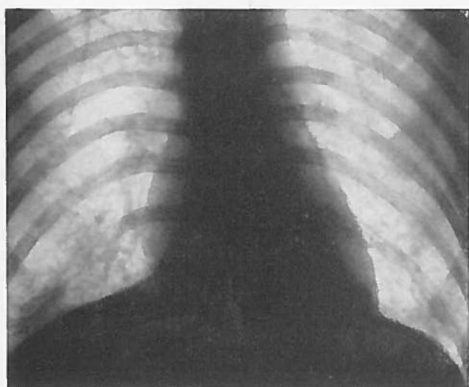


Fig. 21. Acute etterige broncho-bronchiolitis
(met geringe lobulaire pneumonie in beide
onderkwabben?)

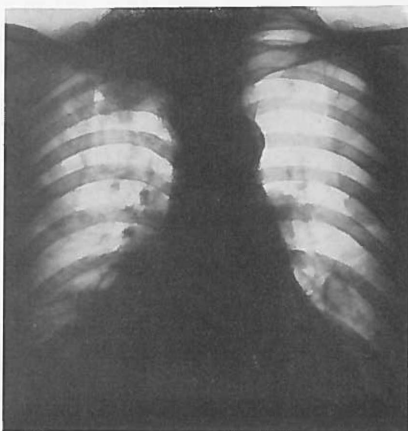


Fig. 31. Acute etterige broncho-bron-
chiolitis (wrsch. met geringe lobulaire
haardpneumonie). Waarschijnlijk een
oude tuberculeuse haard rechts craniaal

In de longen hoorden we den 5den ziektedag talrijke vochtige rhonchi in alle kwabben, behalve in de linker bovenkwab. Er was geen demping, noch bronchiaal ademen of alveolair-crepiteren te hooren, ook niet de volgende dagen. Den 6den ziektedag begon de patient slijm-etterig sputum op te geven, dat zeer veel H. Pfeiffer bevatte (zie verder onder). Het sputum werd in de volgende dagen zeer overvloedig in hoeveelheid en bleef slijmetterig. Sputum rubiginosum werd nooit gezien. De temperatuur begon den 15den ziektedag te dalen en bereikte den 21sten ziektedag de norm. Nog lang waren vochtige rhonchi in beide onderkwabben hoorbaar. De sputumhoeveelheid nam langzamerhand af.

De patient werd een jaar later opnieuw onderzocht. Hij had geen klachten en we vonden geen afwijkingen in de longen. De doorlichting voor het X-scherm gaf toen evenmin afwijkingen te zien.

Het leucocytenbeeld was als volgt: 2en ziektedag: leucocyten totaal 7500 per m.M³., eosinofielen 0 per m.M³. 5en ziektedag: leucocyten totaal 11800 per m.M³., eosinofielen totaal 10 per m.M³. 8en ziektedag: leucocyten totaal 9900 per m.M³., eosinofielen totaal 10 per m.M³. 11en ziektedag: leucocyten totaal 18350 per m.M³., eosinofielen totaal 0 per m.M³.

Bacteriologisch onderzoek van het sputum:

Den 5den dag zagen we in het eerste etterige sputum, dat de patient opgaf, massa's bacteriën van PFEIFFER naast zeer enkele pneumococci. In de praeparaten van de volgende dagen zagen we slechts H. Pfeiffer, die hier en daar intra-leucocyten lagen (fig. 2). De bacterie werd op Levinthalagar in zuivere kweek verkregen.

Epikrise: Het ziektegeval deed zich voor tijdens een groote endemie van luchtwegkatarrhen (Sept. '29), waarvoor we waarschijnlijk een influenza-„virus” als gangmaker verantwoordelijk moeten stellen. (Zie bladz. 93.) De betrekkelijk lage leucocytengetallen in het begin van de ziekte, samen met de klinische verschijnselen, pleiten tegen het bestaan van een pneumococcenpneumonie.

Het is jammer, dat we hier geen Widal-reactie hebben verricht in het bloedserum, om met meer zekerheid een typhus of paratyphus te kunnen uitsluiten. Waarschijnlijk is het bestaan van een primaire typhieuze ziekte hier zeker niet. De ziekte maakt den indruk een primaire etterige broncho-bronchiolitis te zijn. Aanknoopingspunten voor de diagnose van een voorafgaande of begeleidend influenza-infectie zijn hier niet. Hoesten en bronchitis waren van het begin af aanwezig en de voor influenza zoo karakteristieke leucopenie ontbrak hier eveneens. Influenza uitsluiten kunnen we natuurlijk niet.

Het derde geval van dezen aard verliep als volgt:

Patient Iroedjo. No. 4890. Mijnarbeider, ± 40 jaar. Temperatuurcurve fig. 23.

De patient kwam den derden ziektedag in observatie wegens koorts en hoesten. De temperatuur bedroeg 's avonds 40°.4, de pols 96. De patient was zeer benauwd en toonde een zeer frequente, oppervlakkige ademhaling (frequentie ongeveer 80 per minuut). In de rechter onder- en middenkwab hoorden we talrijke vochtige rhonchi. Demping was er niet, evenmin bronchiaal ademen of alveolaircrepiteren. De patient bleef de volgende dagen zeer benauwd en de vochtige reutelgeruischen werden tevens gehoord in de linker onderkwab en het caudale gedeelte van de

linker bovenkwab. Damping noch bronchiaal ademen trad op. De patient had een voelbare milt. (Hij was een chronische tertiana-lijder).

Den 3den en 4den dag gaf de patient zeer weinig sputum op, waarin enkele kleine dunne slijmettervlokjes. Daarna konden we geen sputum van den patient

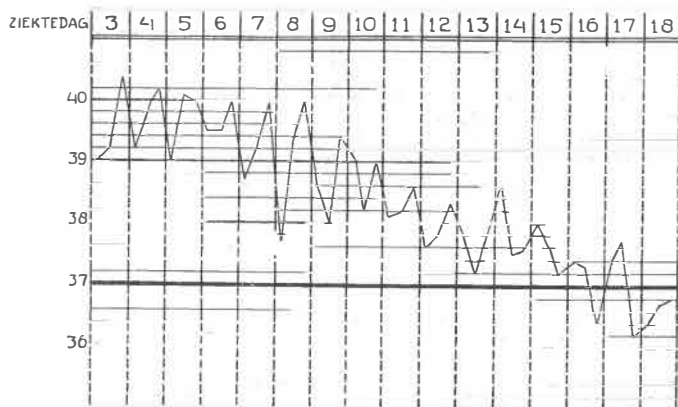


Fig. 23. Acute etterige broncho-bronchiolitis in beide longen.

verkrijgen tot den 9den ziekte dag, toen de patient veel groengeel, slijmetterig sputum ging expectoreeren. Sputum rufum zagen we nooit. De temperatuur begon den 9den ziekte dag te dalen en bereikte den 15den ziekte dag de norm. Zonder afwijkingen in de longen werd de patient ontslagen.

Het leucocytenbeeld was als volgt: 3den ziekte dag: leucocyten totaal 3050 per m.M³. Eosinophielen totaal 0 per m.M³. 4en ziekte dag: leucocyten totaal 2800 per m.M³. Eosinophielen totaal 0 per m.M³. Neutrophiele leucocyten 1600 per m.M³; lymphocyten 1000 per m.M³; monocyten 200 per m.M³. 13den ziekte dag: Leucocyten totaal 7000. Eosinophielen: enkele in telkamer; neutrophiele leucocyten 2500 per m.M³, lymphocyten 3600 per m.M³, monocyten 900 per m.M³.

Bacteriologisch onderzoek:

3den ziekte dag: bloedgalcultuur: verontreinigd. 8sten ziekte dag: bloedgalcultuur: negatief. 21sten ziekte dag: agglutinatie van het bloedserum op typhus, paratyphus A en B, paratyphus, suipestifer, allen negatief.

Een latere contrôle van de Widal in het Geneeskundig Laboratorium te Weltevreden gaf voor typhus de titer van 1/200, paratyphus A en B waren negatief.

Sputum: Den 3den ziekte dag toonde een praeparaat van een klein slijmettervlokje massa's H. Pfeiffer (cultuur positief). In cultuur kwamen tevens veel kolonies op van micro-coccus catarrhalis.

Den 4den ziekte dag konden we geen slijmettervlokje verkrijgen, dat geen mondflora bevatte. We zagen echter zeer veel H. Pfeiffer in het praeparaat.

Den 8sten ziekte dag wemelde het sputumpraeparaat van H. Pfeiffer (cultuur positief, doch schaars). Andere micro-organismen zagen we niet. Van den 9den tot en met den 13den ziekte dag zagen we steeds veel H. Pfeiffer in het sputum. Een derde cultuur werd zeer sterk positief en toonde tevens op een Levinthalagarplaat een 65-tal kolonies van staphylococcus albus.

Deze lijder had 2 jaar tevoren een koortsige ziekte doorgemaakt van 15 dagen, met miltzwelling en sterke leucopenie met een aneosinophilie, die wij toen voor een typhoeuze ziekte hadden gehouden. Verder leed hij aan chronische malaria tertiana. Een jaar na de hier beschreven ziekte zagen we den patient een paar maal terug, we hoorden toen soms nog vochtige rhonchi in de rechter onderkwab. Ruim anderhalf jaar na zijn ziekte werd hij vermoord. Bij de obductie vonden we in de linker en rechter bovenkwab een kleine met stofpigment geïndureerde kaashaard, waarin vele tuberkelbacillen. In de linker boven- en onderkwab waren verspreide cirrhotische ronde haarden aanwezig. Cavernen waren niet zichtbaar.

Epikrise: Het bovenbeschreven ziektegeval deed zich eveneens voor tijdens een endemie van acute luchtwegkatarrhen (Mei 1929). Een pneumococcon-pneumonie is hier zeer onwaarschijnlijk door de sterke leucopenie in het begin der ziekte en het normale getal, dat den 13den dag gevonden werd.

Evenmin zijn er aanknooppingspunten te vinden voor een acuut tuberculeus proces; de chronische tuberculeuze haarden in de longen, welke 1½ jaar later gevonden werden, kunnen evenmin aannemelijk maken dat het acute proces op tuberculose berustte.

Als diagnose komt hier dus eveneens slechts acute etterige broncho-bronchiolitis in aanmerking bij een lijder aan chronische (gesloten) tuberculose.

Moeilijker is het hier evenwel de beslissing of de ziekte primair is opgetreden of samen met een andere ziekte. Aanvankelijk hebben we aan typhus gedacht wegens de sterke leucopenie met aneosinophilie en de miltzwelling. Hoewel we beter gedaan zouden hebben de Widal-reactie na eenigen tijd nog eens te herhalen, gelooven we toch, dat typhus of paratyphus hier zeer onwaarschijnlijk is. De leucopenie van dit ziektegeval is echter iets bijzonders, daar we ook in de gevallen van minder ernstige broncho-bronchiolitis en bronchitis of een normaal aantal leucocyten of een geringe of matige sterke hyperleucocytose gevonden hebben. Men kan veronderstellen, dat hier een influenza-leucopenie in het spel kan zijn geweest, doch verder komt men niet.

Overzien we de drie gevallen, dan zien we, dat zij in de cardinale verschijnselen met elkaar overeenkomen: hooge soms continueele koorts, met lytische daling, uitgebreide acute broncho-bronchiolitis in beide longen met het opgeven van veel geelgroen slijmetterig sputum, waarin als domineerende flora *H. Pfeiffer*, kenmerken het klinische beeld. De kans is dan ook o.i. zeer groot, dat het hier bronchioli-infecties betreft, die primair of als gevolg van een influenza-infectie zijn opgetreden.

Bronchitis respectievelijk tracheo-bronchitis purulenta.

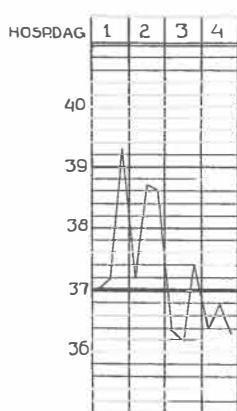
Deze ziektebeelden zijn klinisch soms niet scherp af te bakenen tegenover de broncho-bronchiolitis en de tracheïtis.

Bijna altijd waren vochtige rhonchi slechts te hooren in één of beide onderkwabben. Aan het ziekbed kan men natuurlijk de eenzijdigheid

van een bronchitis niet bewijzen. Hyperaemie met geringe exsudatie in bronchi van de andere long ontgaat den arts ten eenenmale. Belangrijk blijft evenwel, dat de acute etterige bronchitis zich klinisch ge-localiseerd in een van beide longen kan voordoen. We hebben één lijder gezien met acute bronchitis met rhonchi in de linker onderkwab en rechts slechts in de middenkwab.

Het gebied, waarop vochtige rhonchi gehoord worden, is bij bronchitis gewoonlijk kleiner dan bij broncho-bronchiolitis. Ook zijn de rhonchi niet klein. In onze gevallen was de temperatuur meestal slechts enkele dagen verhoogd (althans in het hospitaal). Sommige lijders waren in het hospitaal geheel koortsvrij, zoodat wij dus ten hoogste konden aannemen, dat zij gedurende korten tijd een febriele periode hadden doorgemaakt.

Het volgende ziektegeval is een typisch voorbeeld van een acute etterige bronchitis.



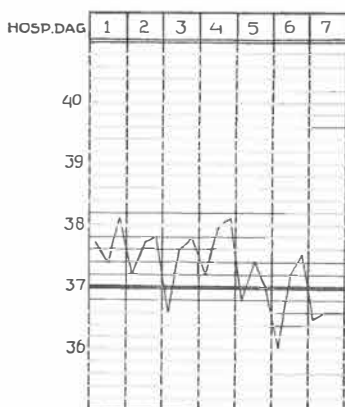
Patient Soewarma. No. 6195. Mijnarbeider, \pm 25 jaar. Temperatuurcurve fig. 24.

De patient werd opgenomen wegens hoesten en koorts. We hebben bij dezen lijder enkele vochtige rhonchi in beide onderkwabben gehoord. De neuskeelholte werd niet nagekeken. Het totaal aantal leucocyten was normaal (schatting in de telkamer). Het aantal eosinophielen bedroeg 1500 per $m.M^3$.

In het slijmetterige sputum werden talrijke bacteriën van PFEIFFER gevonden (cultuur). Na den 6en hospitaaldag hoorden we geen rhonchi meer. De longfoto, den eersten hospitaaldag genomen, toonde, behalve een wat sterke teekening der beide hili, geen afwijkingen.

Fig. 24.
Acute etterige bronchitis.

Een ziektegeval met geringe temperatuursverhooging is het volgende:



Patient Winata. No. 5000. Mijnarbeider, \pm 40 jaar. Temperatuurcurve fig. 25.

Bij dezen lijder bestond een bronchitis in de rechter onderkwab (enkele vochtige rhonchi). Boven den linker top was verzwakt vesiculair ademen hoorbaar.

Het slijmetterige sputum bevatte H. Pfeiffer en pneumococcen (X-groep ¹⁾: Dr. KIRSCHNER).

Een longfoto, een half jaar na de bronchitis genomen, toonde kleine vlekjes in den rechter longtop met een verbrede hilus-teekening links.

Fig. 25. Acute etterige bronchitis.

¹⁾ Zooals bekend, zijn in deze X-groep 29 subtypes bekend, genummerd van 4—33.

Tracheïtis purulenta.

We hebben een reeks patienten gezien, die veel etterig sputum opgaven en waarbij we, gedurende het geheele ziekteverloop, geen droge of vochtige rhonchi in de longen gehoord hebben.

Vindt men in dergelijke gevallen evenmin slijmletter in de neuskeelholte, dan zijn vermoedelijk alleen de trachea met de groote bronchi bij het proces betrokken. We hebben slechts enkele lijders gezien, die klaagden over brandende pijnen in den hals en voor op de borst, welke, zooals bekend is, bij tracheïtis kunnen voorkomen.

Een voorbeeld is het volgende:

Patient Tidjan. No. 5789. Mijnarbeider, \pm 20 jaar. Temperatuurcurve fig. 26.

De patient werd opgenomen wegens hoesten en koorts. In de pulmones geen rhonchi. In de nasopharynx geen afwijkingen. Veel slijm-etterig sputum, waarin uitsluitend en zeer veel *H. Pfeiffer* (cultuur). De pols van den patient was enkele dagen onregelmatig door auriculaire extra-systolen. Anderhalf jaar later werd de patient doorgelicht voor het X-scherm. Er werden toen geen afwijkingen in de longen gezien en de patient had geen klachten.

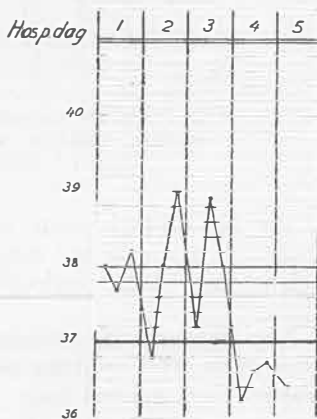


Fig. 26 Acute etterige tracheïtis (Geneesk. Tijdschr. v. Nederl. Indië 72. 1932).

Acute naso-pharyngitis purulenta.

De acute naso-pharyngitis purulenta is een diagnose, die zonder meer weinig gesteld wordt, omdat de aandoening zoo dikwijls een symptoom is van de coryza en de influenza. Gevallen van coryza beschouwen we hier niet verder.

Bij sommige patienten met nasopharyngitis kan de slijmletter-afscheiding zóó groot worden, dat dit symptoom dan het ziektebeeld gaat beheerschen.

Een voorbeeld daarvan zien we in het volgende geval:

Patient Doerman, No. 5435. Mijnarbeider, \pm 30 jaar. Temperatuurcurve fig. 27.

De patient werd opgenomen met klachten over hoesten. In de longen waren geen afwijkingen te vinden. Hij gaf etterig sputum op. In de nasopharynx vonden we het slijmvlies vuurrood en oedemateus. Slijmletter spande zich van het vomernaar de laterale pharynxwanden. Neusverkouden was de patient niet. De volgende dagen gaf de patient 's morgens veel slijmletter op, dat hij

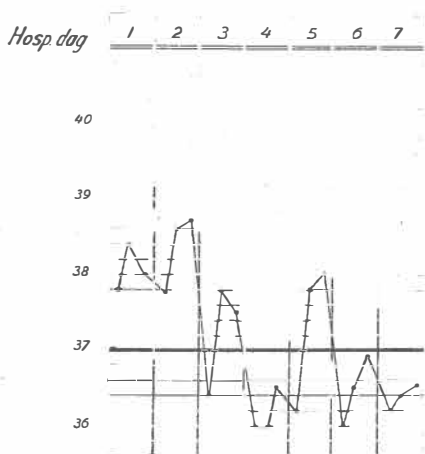


Fig. 27. Acute naso-pharyngitis
(Geneesk. Tijdschr. v. Nederl.
Indië 72. 1932).

uit zijn neuskeelholte opsnoof en dan expectoreerde. Dit sputum was dik en slijmig en sterk etterig; microscopisch bevatte het, ook na grondig wasschen, veel pharynx-epitheelcellen.

De flora bestond uit *H. Pfeiffer*, Gram-positieve en Gram-negatieve diplococcen. Zoowel direct uit de nasopharynx als uit de opgegeven slijmletter verkregen we meermalen *H. Pfeiffer* in de kweek. Den 5den hospitaaldag hoorden we tevens enkele droge rhonchi boven de rechter long.

De bovenbeschreven voorbeelden zijn meerendeels vrij ernstige gevallen van etterige katarrhale processen geweest. Vaak zagen we echter zeer licht verloopende gevallen van etterige bronchitis en tracheïtis.

Een van onze hospitaalmandoers bleef doorwerken met een etterige bronchitis. Het sputum bevatte tal van bacteriën van *PFEIFFER* en hij hoestte een maand lang.

Een andere maal werden bij een lijder, die hoestte en zonder koorts ter opname was gekomen, vochtige rhonchi eerst na 5 dagen hoorbaar over beide onderkwabben, zonder dat de temperatuur steeg. (De X-foto der longen toonde geen afwijkingen.) Het sputum van dezen patient bevatte van het begin af aan een zuivere kweek van *H. Pfeiffer*.

Verscheidene patienten, ook kinderen kwamen met een dergelijke etterige bronchitis in poliklinische behandeling. Ook in die gevallen vonden we massa's bacteriën van *PFEIFFER* in het sputum. Men stelle zich dus vooral niet voor, dat het hier altijd of meerendeels ernstige processen betrof. —

„Afdalende” katarrh der luchtwegslijmvliezen en „primaire” infectie der bronchi resp. bronchioli.

Denkbaar is het, dat sommige bronchitiden zich aansluiten aan een naso-pharyngo-tracheïtis via een ontsteking per continuitatem langs het bronchiënslijmvlies.

In Simau hebben we echter onmiskenbare voorbeelden van bronchiolitides gezien, die acuut optraden. De bovenbeschreven gevallen van acute ernstige broncho-bronchiolitis kunnen niet geleidelijk zijn ontstaan door het „voortkruipen” van de ontsteking langs den

bronchiënboom. We moeten ons hier voorstellen, dat ergens in dieperè niveau's het ziekteverwekkende virus zich nestelt, snel woekert en door hoeststooten en aspiratie in korten tijd in den overigen bronchiënboom post kan vatten. De primaire infectie van het slijmvlies kan dan natuurlijk zijn oorsprong gevonden hebben in een hooger niveau.

Ook de eenzijdigheid van bronchitides en broncho-bronchiolitides kan men beter begrijpen door een primaire infectie van bronchioli aan te nemen in een bepaalde kwab, dan met een afdalen van een ontsteking.

We hebben ook lijdens gezien, die hoestten en veel sputum opgaven en waarbij eerst na enkele dagen de bronchitis duidelijk werd. Ook namen we bij uitzondering waar, dat aanvankelijk een lichte bronchitis bestond, die na enkele dagen plotseling verergerde onder opnieuw stijgen der temperatuur.

In dergelijke gevallen zou men klinisch van „afdalende” katarrh kunnen spreken, al is met deze waarnemingen nog niet bewezen, dat de katarrh inderdaad continu caudaal is voortgeschreden.

De onderlinge verhouding der in totaal waargenomen gevallen van broncho-bronchiolitis en tracheo-bronchitis in Simau.

Tabel 10 geeft het totaal waargenomen gevallen weer. In de groep bronchitis, resp. tracheo-bronchitis hebben we alle lijdens verzameld, waarbij vochtige rhonchi te hooren zijn geweest in één of beide longen; in de groep tracheitis, resp. ontsteking der hoofdbronchi, de lijdens, die etterig sputum opgaven, en waarbij in de pulmones óf niets óf inconstant spaarzame droge rhonchi te hooren waren (brommen of piepen). Dergelijke gevallen in één groep te verzamelen met die lijdens, waarbij onmiskenbare verschijnselen bestonden van exsudatie in kleinere bronchi, te oordeelen naar een groot of klein aantal vochtige rhonchi, lijkt ons onjuist.

TABEL 10.

Totaal der waargenomen gevallen van acute etterige luchtweg-katarrhen in Simau.

Broncho-bronchiolitis	20
Bronchitis, respectievelijk tracheo-bronchitis	110
Tracheitis, respectievelijk ontsteking der hoofd-bronchi	75
Totaal	205

Men ziet hoe betrekkelijk zelden (in $\pm 10\%$ der gevallen) de bronchioli bij de ontsteking betrokken waren.

Bacteriologische techniek in Simau. Bacteriële flora bij acute katarrhale luchtweginfecties.

In Simau hebben we Levinthalagar gebruikt. De moeilijkheden daarmede ondervonden hebben we op blz. 33 beschreven.

De contrôle-entingen van stammen van H. Pfeiffer werd alleen verricht op gewone agar (in goed vochtige agarbuisjes). De kans, dat para-influenza-bacteriën in sputa aanwezig zijn, is waarschijnlijk gering. H. COHEN-PITTMAN kunnen we over het hoofd gezien hebben. Zeker is echter de fout, hierdoor gemaakt, klein geweest.

We gebruikten Levinthal-optochineagar (bldz. 34) bij het kweken uit de nasopharynx en soms bij het kweken uit sputa, waarin naast H. Pfeiffer tevens veel Gram-positieve diplococci aanwezig waren.

In totaal bevatten sputa van 242 ¹⁾ lijders kleine Gram-negatieve cocco-bacteriën.

Van 205 patienten werden de bacteriën gekweekt, bij velen meer malen.

Bij 151 lijders werd de stam één of meer malen zuiver gekweekt en vervolgens een contrôle-enting op agar verricht.

Met 38 andere sputa werd tegelijkertijd een agarplaat bestreken en uit het uitblijven van groei hierop de diagnose gesteld. In 16 gevallen werd de diagnose gesteld op de typische kolonies op Levinthalagar, bestaande uit de kleine polymorphe Gram-negatieve bacteriën. In de rest van de gevallen (37) en in het verloop der ziekte werd de diagnose gesteld op de, in groot aantal aanwezige, kleine Gram-negatieve bacteriën in het sputumpraeparaat.

Dr. KIRSCHNER, bacterioloog aan het Instituut Pasteur te Bandoeng, was zoo goed een tiental hem toegestuurde stammen te contrôleeren. Ook zijn meening was, dat in Simau H. Pfeiffer gevonden was.

We beschouwen de gevallen, waarbij de bacteriën slechts in de praeparaten gezien werden, als positief. Uit een streng bacteriologisch oogpunt is dit weliswaar onjuist, doch de kans, dat in deze gevallen andere micro-organismen in het spel zijn geweest, is zoo gering, dat wij meenen deze gevallen mede te mogen gebruiken.

Indolvorming: Deze werd slechts bij 5 stammen nagegaan; 4 ervan vormden indol.

Virulentie voor proefdieren: Twee apen intra-tracheaal ingespoten met direct uit sputum verkregen reïncultures vertoonden geen ziekteverschijnselen. Voor konijnen waren, voor zoover nagegaan werd, sommige stammen niet virulent bij intra-veneuze injectie.

Het was, vooral gedurende endemieën voor ons reeds zeer tijdrovend, van H. Pfeiffer, die bijna altijd de voornaamste flora vertegenwoordigde, cultures te maken. Het cultureele onderzoek op andere bacteriën kon daardoor in de Tropen slechts op oriënteerende wijze verricht worden.

We deden dit als volgt:

- 1) In het verloop van de ziekte werden in vele gevallen om de twee tot drie dagen sputumpraeparaten gemaakt en na kleuring volgens Gram nauwkeurig doorzocht. Pneumococci zijn in de meeste gevallen onmiddellijk in de praeparaten te herkennen. Met absolute zekerheid kan men deze natuurlijk eerst in cultures

¹⁾ Ook medegerekend sputa van lijders aan acute pharyngitis en chronische muco-purulente bronchitis.

vaststellen. De differentiaaldiagnose gaat meestal tusschen pneumococcen en streptococcen, welke laatste zich soms als diplo-coccen in sputumpraeparaten voordoen. Nu zijn streptococcen-infecties in het algemeen zeldzaam in de Tropen en we hebben nooit een streptococcenflora uit sputa gekweekt.

- 2) Subcutane of intra-peritoneale inspuiting van muizen met een sputumvlok, en afwachten of de muis sterft. Deze methode beschouwen we thans als onvoldoende. X-typen der pneumococcen zijn niet zelden te weinig virulent om muizen te kunnen doden, doch we hebben dit ook reeds bij stammen van type II gezien.

De waarde van dergelijke muisentingen, zonder gelijktijdig cultuuronderzoek, is dus betrekkelijk.

Van enkele geïsoleerde pneumococcenstammen bij katarrhale processen was Dr. KIRSCHNER zoo vriendelijk het type te bepalen, zooals hij dit ook gedaan heeft van door ons bij croupieuze pneumonieën gekweekte stammen.

- 3) Eenig inzicht omtrent het voorkomen van pneumococcen geeft de Levinthal-plaatcultuur wel, al is de groei der pneumococcen daarop niet optimaal. Ook kunnen ze door een eventueelen sterken groei van *H. Pfeiffer* overgroeid worden, doch gewoonlijk ziet men het omgekeerde.

Slechts enkele malen entten we de sputa, behalve op Levinthalagar, ook op bloedagar.

- 4) De groep der Gram-negatieve diplococcen (*micro-coccus catarrhalus* etc.) groeit meestal goed op Levinthalagar. Een nadere analyse dezer soorten hebben we niet verricht. —

Voor alle zekerheid hebben we bij verschillende gevallen etterig sputum in het donkere veld doorzocht op spirochaeten, die we echter nooit gevonden hebben. Bekend is n.l., dat in verschillende gebieden van Nederlandsch-Indië de broncho-spirochaetosis van CASTELLANI voorkomt. Het klinische beeld van deze aandoening is echter geheel verschillend van de hier beschreven ziekten der luchtwegen.

Het mondspeeksel der Inlanders, die zeer vaak aan uitgebreide pyorrhoea alveolaris lijden, wemelde vaak van *spirochaëta buccalis*. —

Anaërobe cultures zijn niet aangelegd. De kans op de aanwezigheid van anaërobe microben bij acute gevallen is echter o.i. zeer gering. We zagen bovendien in de praeparaten nooit een bepaalde flora, waarvan we in het verloop van het cultureele onderzoek konden veronderstellen, dat ze slechts anaëroob zou groeien.

In tabel 11 hebben we de bacteriologische vondsten in de etterige sputa bij de verschillende acute ziektebeelden vastgelegd, welke gedurende 3 jaren in Simau zijn waargenomen.

Ook de bacteriologische indeeling moest, evenals de klinische, eenigszins schematisch uitvallen. We hebben n.l. moeten aangeven, wat in een bepaald geval de in praeparaten zichtbare flora in de sputa was. Meestal kwam dit overeen met de micro-organismen, die we overwegend in cultuur verkregen. Kwam in cultuur tevens een andere flora veelvuldig voor, dan werd deze als aanwezig beschouwd, doch niet, nadat het onderzoek herhaald werd. Zagen we in de praeparaten echter slechts *H. Pfeiffer* en kwamen in cultuur bijv. naast deze micro-organismen tevens een geringe en een telbare hoeveelheid kolonies

TABEL 11.

ZIEKTE (Tropen).	H. Pfeiffer.	H. Pfeiffer + Gram-positieve diplococci.	H. Pfeiffer + Gram-negatieve diplococci.	H. Pfeiffer + Gram-positieve diplococci + Gram-negatieve diplococci en andere micro-org.	Gram-positieve diplococci.	Gram-negatieve diplococci.	Geen flora.	Totaal gevallen.	H. Pfeiffer (in %).	Overwegend H. Pfeiffer (in %).
Broncho-bronchiolitis	14	4	1	1	—	—	—	20	100%	70%
Bronchitis, resp. tracheobronchitis	52	32	6	8	1	6	5	110	90%	47%
Tracheïtis, resp. ontsteking der hoofdbronchi	28	20	7	18	—	2	—	75	97%	37%

van andere micro-organismen op, dan beschouwden we deze laatste in de bovengenoemde tabel als afwezig. Zooals we reeds uiteengezet hebben, komt vermoedelijk in vele van dergelijke gevallen de spaarzame begeleidende flora uit de neuskeelholte. Ook daar, waar we deze begeleidende flora als aanwezig hebben geregistreerd, bleef zij in aantal meestal ver beneden dat van de bacteriën van PFEIFFER. Vermoedelijk zijn de cijfers van hun aanwezigheid in de tabel in de bronchitisgroep zelfs te hoog, daar we gezwollen intra-leucocytair gelegen bacteriën van PFEIFFER waarschijnlijk nogal eens als Gram-negatieve diplococci zullen hebben aangeduid (zie blz. 32).

De groep der Gram-positieve diplococci.

Deze omvat zeer waarschijnlijk in de overgrote meerderheid der gevallen slechts pneumococci. We vonden Gram-positieve diplococci bij 93 van de 205 lijdens met acute verschijnselen. Bij 18 van deze toonden we pneumococci aan door muisenting. In 11 andere gevallen bleef deze negatief, hoewel het sputum-praeparaat Gram-positieve diplococci (van het uiterlijk van pneumococci) deed zien. In 7 verdere gevallen werd de aanwezigheid van pneumococci door cultuur bepaald. Van drie stammen van acute lijdens werden door Dr. Kirschner de typen bepaald: hij vond één maal type II en twee maal een X-type.

Andere bacteriën: Enkele sporadische vondsten van bacteriën uit

de Friedländer-groep ¹⁾, staphylococcen, micro-coccus tetragenus (?) ¹⁾ alle vallende in de groep tracheïtis en altijd voorkomend samen met bacteriën van PFEIFFER, hebben we niet afzonderlijk geregistreerd, doch geplaatst in rij 4 van tabel 11.

De bacteriologie in het verloop der acute etterige katarrhale aandoeningen.

Voor het hier behandelde vraagstuk is het van belang, dat vastgesteld wordt, hoe de flora in het verloop van het acute ziekteproces is samengesteld. De gelegenheid daartoe was in Simau zeer gunstig, daar vele lijders betrekkelijk vroeg in klinische observatie kwamen.

Zoodra de lijders etterig sputum opgaven, vonden we H. Pfeiffer aanwezig. Dit was in het overgrootste deel der gevallen reeds bij opneming het geval.

We hebben dus bij deze ziekteprocessen nooit eerst een pneumococcon- (of andere) flora gezien, die later vervangen of begeleid werd door H. Pfeiffer. We zagen soms wel een andere flora zich secundair bij H. Pfeiffer voegen. Enkele malen zagen we aanvankelijk naast H. Pfeiffer ook Gram-positieve of Gram-negatieve diplococcon, terwijl in het verloop van de ziekte slechts H. Pfeiffer werd gezien. Hierbij moet men wel in het oog houden, dat het sputum niet altijd uit hetzelfde niveau der luchtwegen komt. Bij 11 lijders, in wier sputa we slechts H. Pfeiffer gevonden hebben, werd bovendien nog de afwezigheid van (virulente) pneumococcon zoo goed mogelijk aangetoond door intra-peritoneale of subcutane enting van sputumvlokken bij muizen, die geen van alle stierven.

Zoolang de lijders etterig sputum opgaven, bleef H. Pfeiffer aanwezig. Geen enkele uitzondering werd hierop gezien. Het kweken der bacteriën kan echter in latere stadia zeer moeilijk worden.

Samenvatting der bacteriologische vondsten.

Ondanks het feit dus, dat in hoofdzaak H. Pfeiffer nauwkeurig bacteriologisch werden bepaald, hebben we in de Tropen belangrijke gegevens verkregen, die we als volgt samenvatten:

1. *Het sputum van lijders aan acute etterige luchtwegkatarrhen bevat bijna altijd een bacteriële flora.*
2. *De flora is meestal eenvoudig van samenstelling. Slechts in de minderheid der gevallen vindt men meer dan 2 soorten bacteriën.*
3. *Zeer vaak vindt men H. Pfeiffer en deze des te vaker als practisch eenig micro-organisme aanwezig, naarmate de ontsteking dieper in den bronchiënboom is gezeteld.*

¹⁾ Naar het uiterlijk in praeparaten beoordeeld, zonder strenge bacteriologische controle.

4. Gevallen met een flora uitsluitend bestaande uit Gram-positieve diplococcen (*pneumococcen*, *streptococcen*) zijn groote uitzonderingen.
5. Gevallen met uitsluitend Gram-negatieve diplococcen in de sputa zagen we vaker en met grooter zekerheid.
6. In het eerste opgegeven etterige sputum is *H. Pfeiffer* altijd reeds aanwezig en blijft aanwezig, zoolang etterig sputum wordt opgegeven. De andere flora daarentegen kan kwalitatief aan wisseling onderhevig zijn.

Vondsten van *H. Pfeiffer* in sputa zijn reeds lang in Nederlandsch-Indië bekend. In Hoofdstuk I (blz. 18) hebben we de vondsten van *SNIJERS* gedurende de influenza-pandemie van 1918—1919 vermeld. *KNOCH* en *WOLFF*¹⁾ hebben de bacterie in 1922 en '23 en '27 in ruim 40% der onderzochte sputa gevonden. *WOLFF* heeft dit onderzoek verricht, daar hij onder den indruk was van de veelvuldigheid der „influenza”-meningitis ter Oostkust van Sumatra (*STRAUB*). *STRAUB* vond *H. Pfeiffer* zeer dikwijls in de longen van aan pneumonie overleden zuigelingen.

De epidemiologie der katarrhale luchtwegaandoeningen en de pneumococcen-pneumonieën in Simau.

De epidemiologie der bovenbeschreven etterige luchtwegkatarrhen samen met die der pneumococcenpneumonie is voor het hier te behandelen vraagstuk zeer belangrijk. Daar wij in de gelukkige omstandigheid waren, dat alle patienten van een bepaalde personengroep door ons gezien werden, was het mogelijk epidemiologische waarnemingen te verrichten.

Daar we eerst in Augustus 1928 begonnen met een goede registratie der katarrhale aandoeningen, beschikken we eerst van dien tijd af over betrouwbare gegevens over de epidemiologie ervan. Toch was het mogelijk uit de maandrapporten vóór Augustus 1928 de epidemiologie te volgen. We hadden toen echter de gewoonte patienten met coryza, acute pharyngitis en tracheitis te registreren onder het hoofd observatie. Het vóórkomen der pneumococcenpneumonie werd van November 1926 af nauwkeurig aangeteekend.

In de curve van fig. 28 zijn met een gestippelde lijn aangegeven de lijders aan pneumococcen-pneumonieën, per maand waargenomen, van November 1926 tot November 1931, met een zwarte doorgetrokken lijn de gevallen van katarrhale aandoeningen in het algemeen, dus zoowel de etterige katarrhale processen als gevallen van coryza of gevallen van „drogen” hoest. Evenzoo zijn lijders met chronische

¹⁾ Geciteerd uit *M. STRAUB*. Kindersterfte ter Oostkust van Sumatra. Diss. Amsterdam 1927.

bronchitis erin begrepen, die gewoonlijk ter opname kwamen als acute recidiven hun meer last veroorzaakten. De regenval per maand is in m.M. uitgedrukt. De cijfers, geplaatst bij de hoge toppen der ziektecurven, geven het aantal geregistreerde ziektegevallen aan, waarbij bedacht moet worden, dat het totaal aantal inwoners van het kamp ongeveer 2000 zielen bedroeg.

Zooals reeds gezegd, werd eerst van Augustus 1928 af de bacteriologie der sputa nagegaan. De kromme van de ziektegevallen, waarbij H. Pfeiffer in de etterige sputa zijn gevonden, loopt in het algemeen met de curve van het totaal aantal lijders aan katarrhale aandoeningen parallel.

Van belang is, dat men bij de beschouwing der cijfers der pneumonieën en der acute katarrhale aandoeningen moet in het oog houden, dat we op aanraden van Professor OTTEN de helft der contractarbeiders in October 1929 en Juli 1930 gevaccineerd hebben met een mengvaccin van pneumococcen (type I—II en III) en H. Pfeiffer, hetgeen mogelijk een invloed kan hebben uitgeoefend op het optreden dezer aandoeningen in het jaar 1930.

We leggen veel nadruk op het feit, dat de katarrhale processen niet noemenswaard contagieus waren. De lijders konden niet geïsoleerd worden, doch slechts een enkele keer hebben we een bronchitis in de ziekenzaal zien ontstaan. Ook het verplegende personeel werd niet besmet en ook schrijver dezes heeft nooit een bronchitis in Simau doorgemaakt.

Fig. 28 bevat enkele interessante bijzonderheden ¹⁾.

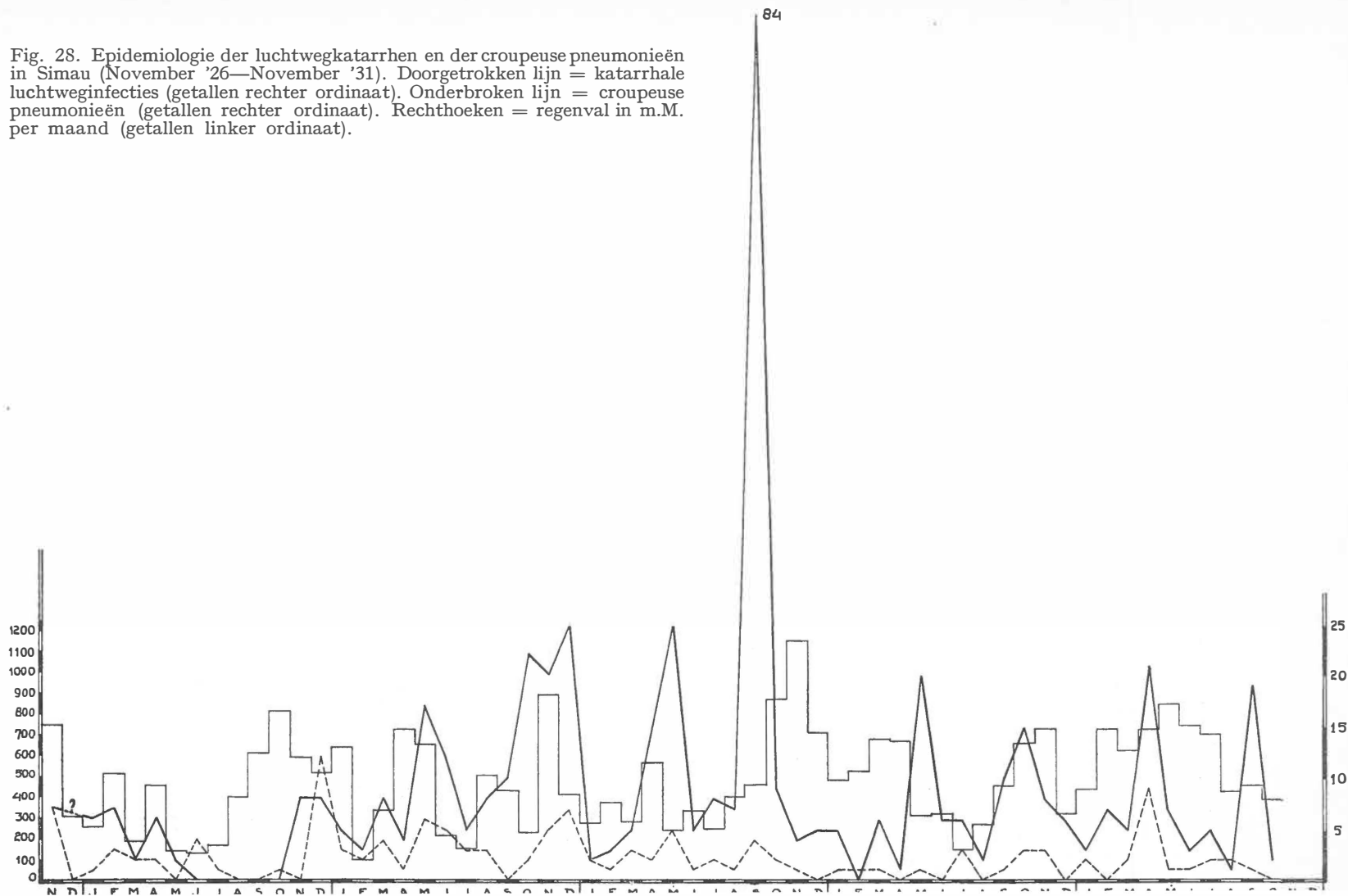
In de eerste plaats ziet men, dat de katarrhale aandoeningen zich in de periode van 1927—1931 per jaar twee maal als epidemieën opeenhoopten. Het begin der epidemieën viel meestal in de maanden April of Mei en in September of October. De duur en uitbreiding der epidemieën wisselde sterk. Belangrijk is, dat de pneumococcen-pneumonie zich eveneens soms in epidemieën voordeed, doch dat er niet altijd een onmiddellijke samenhang bestond tusschen het optreden daarvan en dat der genoemde acute katarrhale aandoeningen. Zoo toonde de maand September 1929 een uitzonderlijk groote endemie, die $\pm 4\%$ der bewoners van het kamp in het hospitaal bracht met daartegenover slechts vier gevallen van lobaire (pneumococce)-pneumonie. In November en December 1928 en eind April en Mei 1930 vielen echter de pneumonie-epidemieën samen met die der katarrhale processen.

Belangwekkend is eveneens de verhouding tusschen de grootte van den regenval en het voorkomen der hier besproken ziekten. Ook de curve van den regenval vertoont in het algemeen twee toppen per jaar en wel in het voor- en najaar. Men ziet nu wel sommige regenval-maxima samenvallen met toppen der ziektekrommen, doch van een streng samengaan is in het algemeen geen sprake.

We hebben verder nagegaan of de epidemieën ook schijnbaar zouden

¹⁾ De cijfers gelden alleen voor inlanders. Het aantal Europeanen op de onderneming bedroeg slechts 60.

Fig. 28. Epidemiologie der luchtwegkatarrhen en der croupeuse pneumonieën in Simau (November '26—November '31). Doorgetrokken lijn = katarrhale luchtweginfecties (getallen rechter ordinaat). Onderbroken lijn = croupeuse pneumonieën (getallen rechter ordinaat). Rechthoeken = regenval in m.M. per maand (getallen linker ordinaat).



zijn veroorzaakt, doordat zij toevallig samenvielen met een sterk import van nieuwe emigranten uit Java. Het is denkbaar, en ook experimenteel bewezen in muizenkolonies (WEBSTER, TOPLEY) dat nieuwe bewoners in een bepaalde bevolking geïnfecteerd worden door commensale parasieten (VAN LOCHEM) der blijvende bevolking. Ook het omgekeerde kan men zich indenken.

Wij zagen echter de katarrhale aandoeningen niet voornamelijk bij nieuwe koelies optreden en stelden evenmin vast, dat een groot emigranten-transport gevolgd werd door een katarrh-epidemie.

Het blijkt dus, dat het optreden van epidemieën van katarrhale aandoeningen vrij streng gebonden is aan bepaalde meteorologische factoren. Denkbaar is, dat de regenval soms een dezer factoren vertegenwoordigt, doch waarschijnlijker is, dat zoowel deze als de epidemieën optreden na of tijdens een meteorologische constellatie, die wij niet nader hebben kunnen vaststellen. Metingen van temperatuur-maxima en -minima en vochtigheid der lucht, die wij verricht hebben, gaven geen nader inzicht, daar de schommelingen daarvan in het warme, doorlopende vochtige Tropenklimaat in Simau gedurende het geheele jaar zeer gering waren.

Men moet bedenken, dat de vondsten van H. Pfeiffer in aantal waarschijnlijk grooter zouden zijn geweest, indien we bij elke coryza of pharyngitis ook slijm etter uit de naso-pharynx bacteriologisch hadden onderzocht. De vondsten van H. Pfeiffer hebben dus, wat dit betreft, slechts oriënteerende beteekenis, doch zij geven vrij nauwkeurig aan het aantal lijders met een *etterige* slijmvlieskatarrh van trachea of bronchi, resp. bronchioli.

Belangrijk is verder de vraag of we tijdens de katarrh-endemieën ziektebeelden gezien hebben, die men met den naam van febriele of toxische influenza zou kunnen benoemen. Natuurlijk heeft een dergelijke nomenclatuur slechts eenige waarde als men dusdanige febriele aandoeningen ook epidemisch ziet optreden en men grondig in andere richtingen gezocht heeft naar een aetiologisch agens (in Simau vooral de licht verloopende leptospirosen; verder licht verloopende typhus, paratyphus). We hebben reeds gezegd, dat aan de katarrhale processen, met enkele uitzonderingen (blz. 76) geen algemeen infectieus-toxische verschijnselen voorafgingen, die men met den naam „influenza” zou kunnen benoemen.

De Epidemie van September 1929.

De groote endemie van September 1929 had echter een uitzonderlijk karakter. Zij vertoonde n.l. veel lijders, die gedurende enkele dagen koorts hadden en waarbij we, voorzoover we onderzocht hebben, slechts met enkele uitzonderingen een matig ernstige of hevige naso-pharyngitis vonden. De temperatuurcurve van deze lijders had vaak hetzelfde type: een paar voorbeelden drukken we hier af (fig 29a-c). Merkwaardig zijn de koortskrommen met het koortsvrije interval. Deze zijn ook als typisch voor „influenza” beschreven.

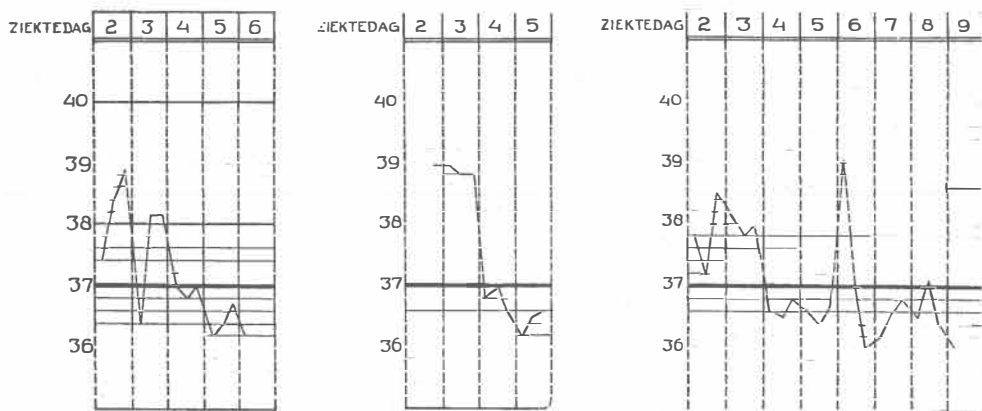


Fig. 29 (a, b, c) Koortskrommen van influenza-lijdens uit de epidemie van September 1929. a: zonder etterige naso-pharyngitis. b en c met etterige naso-pharyngitis.

Ook voor de „ongecomplieerde” influenza is als karakteristiek beschreven een hyperaemie van de nasopharynx en pharynx met roode verhemeltebogen. Tijdens de influenza-epidemie in Januari 1933 in de militaire Kazerne te Groningen hebben we bij de meeste lijdens, die koorts hadden, ook slijmter in de hyperaemische pharynx gevonden. Slechts een enkele van de ongeveer dertig patienten, die wij toen onderzocht hebben, had een bronchitis purulenta. Aan de diagnose epidemische influenza kon toen nauwelijks getwijfeld worden, gezien de sterke contagieusiteit en de verspreiding der ziekte over Amerika en Europa. Het is in deze epidemie, dat Smith, Laidlow en Andrewes het eerst het filtrabele influenza-virus met behulp van fretten geïsoleerd hebben.

De verschijnselen bij vele lijdens in Simau in de endemie van September 1929 doen ons dus denken aan (een bepaalden vorm van) „influenza” in Europa (Januari 1933). Belangwekkend is het verloop van deze epidemie. Op 23 Augustus zagen we een lijder met acute bronchitis. 6 September volgden twee lijdens. Op het hoogtepunt van de endemie, 16 September, kwamen 16 lijdens ter opname en 28 September zagen we den laatsten patient. Onder het totaal van 84 lijdens vonden we bij 39 slechts koorts met of zonder een acute nasopharyngitis (niet alle lijdens werden hierop onderzocht). Een tracheo-bronchitis bestond tevens bij 43 lijdens. Twee patienten hadden een broncho-bronchiolitis.

De bronchitis was in de meeste gevallen reeds bij binnenkomst te vinden.

Voor zoover we nagegaan hebben, vonden we de, voor de pandemische influenza zoo karakteristieke, leucopenie niet.

In September 1929 hebben we slechts 4 lijdens gezien, die met een typische lobaire pneumonie binnen gebracht werden, waarvan 1 overleed. Obductie werd niet verricht. Een pneumonie in aansluiting aan een katarrhaal proces zagen we niet.

De overige epidemieën misten het groote aantal lijders met nasopharyngitis of koorts zonder meer.

We hebben slechts weinig gegevens kunnen verkrijgen over het heerschen van influenza in Nederlandsch-Indië in het jaar 1929. Wel zeker is, dat toen geen epidemie heeft geheerscht met een groote mortaliteit. Uit het proefschrift van VAN GULIK ¹⁾ zien we, dat in de zustermin Lebong Donok, in rechte lijn 30 K.M. van Simau gelegen, in September 1929 geen influenza geheerscht heeft, doch wel in Mei en Juni. In de maanden Mei, Juni en Augustus heerschte echter in Lebong Donok een zeer ernstige pneumonie-epidemie. We moeten in het midden laten, of deze mogelijk door de toen heerschende influenza-epidemie in gang is gebracht. Het contact tusschen Simau en Lebong Donok was gering.

Verder staan ons de statistische gegevens van het Indische leger ter beschikking, die verzameld zijn door TISSOT VAN PATOT ²⁾. Hieruit blijkt, dat in 1929 de cijfers voor de influenza-morbiditeit niet hooger zijn dan in de vorige of volgende jaren. De pneumoniemorbiditeit bereikte daarentegen in 1929 een cijfer, dat niet ver van dat van 1919 en 1920 afstaat. In welken maand van 1929 de pneumoniecijfers het hoogste zijn, blijkt uit de statistiek niet duidelijk. Tot zekere conclusies omtrent het al of niet heerschen van influenza in 1929 in de Tropen komen we dus niet.

In den winter van '28—'29 heerschte een groote influenza-epidemie in Europa en Noord-Amerika. In Februari '29 heerschte deze ziekte in Japan, in November en December '29 in Australië (O. GSELL).

Bijzondere oorzaken voor het optreden der epidemieën in Simau.

We hebben overwogen, of in Simau ook bijzondere omstandigheden aanwezig konden zijn, die begrijpelijk zouden kunnen maken, waardoor we daar zoovele katarrhale aandoeningen gezien hebben.

Nu is het in de eerste plaats de vraag, of de katarrhale aandoeningen in Simau werkelijk vaker voorkomen dan elders, ook in niet-Tropische landen. Nauwkeurig onderzoek daarnaar schijnt zeer weinig gedaan te zijn. „Acute bronchitis” is volgens de leerboeken een zeer gewone aandoening. In de Amerikaansche en Engelsche literatuur vonden we echter mededeelingen, die er op wijzen, dat het type bronchitis, dat wij hier beschrijven, ook in Amerika en in Europa wordt waargenomen buiten influenzatijden. (DAVIS, LOETSCHER, Engelsche artsen aan het front, zie blz. 151.) Op onzen doorreis naar Holland (November 1931) liet Collega BOSCH in Kisaran (Rubberplantages) mij lijders aan etterige bronchitis zien, in wier sputumpraeparaten we tallooze Gram-negatieve staafjes zagen.

We hebben verder aan de mogelijkheid gedacht, dat de mijnwerkers in Simau op den bodem van een zich ontwikkelende silicosis der longen ontvankelijker zijn voor een acute etterige bronchitis dan anderen, doch deze overweging werd door de feiten niet gesteund. Van 148

¹⁾ P. VAN GULIK. De medisch-Hygienische Dienst der Mijnbouwmij. Redjang Lebong (1925—1929). Dissertatie, Amsterdam. 1930.

²⁾ P. TISSOT VAN PATOT. Vergelijkend overzicht etc. Geneesk. Tijdschr. voor Nederl.-Indië. Bijblad, 3 Juni '32.

acute lijders in Simau werkten 105 in de mijn en 43 er buiten, ¹⁾ (verhouding tusschen mijnarbeiders en buitenarbeiders is ongeveer 4 : 1). We onderzochten verder Röntgenologisch alle arbeiders, die langer dan 10 jaar in de mijn werkzaam waren. Geen dezer arbeiders had een chronische etterige bronchitis en onder hen bevonden zich in verhouding niet meer lijders, die in de afgelopen jaren bij ons hulp hadden gevraagd, voor een acute etterige bronchitis.

Dat de acute etterige bronchitis ook niet eenvoudig als een symptoom van een longsilicosis mag worden opgevat, wordt alleen reeds door de epidemiologie der aandoeningen weerlegd. We hebben verder vaak, betrekkelijk kort in de mijn werkende, arbeiders met etterige bronchitis gezien.

Van meer beteekenis als een factor bij het ontstaan van de groote epidemieën van acute katarrhale aandoeningen in Simau achten we het feit, dat de koelies ondergebracht zijn in pondoks ²⁾, die dicht opeen moesten worden geplaatst wegens de beperkte ruimte, die in het rivierdal van de mijn aanwezig is. De woningen zijn volgens de eischen der arbeidsinspectie gebouwd en bevatten een aantal kleine kamertjes, waarin twee of drie arbeiders kunnen slapen, en die uitkomen op een buitengalerij. Toch kan men van het koeliekamp in Simau zeggen, dat er een groote menigte menschen in een klein oppervlak zijn samengebracht, zooals bijvoorbeeld ook het geval is in onze soldatenkazernes.

Het is mogelijk, dat dit feit het uitbreken van katarrh-epidemieën in de hand kan werken door snelle uitwisseling van luchtwegparasieten.

Verder zou de voeding der Inlanders met de ontvankelijkheid voor katarrhale aandoeningen kunnen samenhangen. Vitamine A-gebrek bijv. leidt, zooals bekend, bij proefdieren tot een verhoogde ontvankelijkheid voor infecties der longen. Clinisch herkenbare avitaminosen werden in Simau echter, behoudens enkele gevallen van beri-beri bij vrije arbeiders, niet waargenomen.

We kunnen verder uit de epidemiologische feiten vaststellen, dat de oorzaak der katarrhale infecties een andere moet zijn, dan die der pneumococcen-pneumonieën, daar de epidemiologie dezer laatste ziekte een ander verloop vertoont, dan die der eerstgenoemde infecties.

Daarmede is niet gezegd, dat de katarrhale infecties niet door pneumococcen zouden kunnen veroorzaakt worden. We moeten op dit terrein uiterst voorzichtig zijn in onze uitspraken, daar de laatste jaren meer en meer bekend wordt, dat de croupeuse pneumonie door andere pneumococcen-typen wordt verwekt dan bijv. de haard-pneumonieën. (GUNDEL; eigen observaties in Groningen).

Voor belangwekkende epidemiologische gegevens over de pneumococcen-pneumonieën in een gemeenschap van dwangarbeiders verwijzen we naar W. BONNE ³⁾. Ook BONNE vindt geen streng samengaan tusschen pneumonie-epidemieën en regenval of temperatuurhoogte.

¹⁾ Van de overige lijders kunnen we hier in Holland achteraf den aard van het werk niet meer bepalen.

²⁾ Pondok = loods.

³⁾ Geneeskundig Tijdschrift voor Nederlandsch-Indië, 1936.

Het is belangwekkend bovenstaande gegevens in het kort te vergelijken met die, welke thans van Europa uit medegedeeld zijn. Bekend is in Europa de „Wintertop” der sterfte aan ziekten der ademhalingswegen. Bronchitis en pneumonie spelen hierbij een groote rol. Ook de epidemische influenza heerscht in Europa gewoonlijk in de wintermaanden of het vroege voorjaar. Het fraaie onderzoek van VAN LOGHEM ¹⁾ over de epidemiologie der coryza en pneumonieën in verband met meteorologische factoren heeft duidelijk doen zien, dat in Europa de temperatuurhoogte een voorname meteorologische factor is bij het ontstaan van coryza. Het optreden van „influenza” is echter volgens VAN LOGHEM niet onmiddellijk van de temperatuurhoogte afhankelijk, waarbij men echter wel moet bedenken, dat de epidemische influenza in Europa wel meestal in December-Januari optreedt, dus waarschijnlijk in haar optreden aan (andere?) meteorologische factoren secundair is.

Bovenstaande gegevens over de katarrhale aandoeningen in Simau, welke alle ongetwijfeld door velen zonder meer als influenza zouden worden aangeduid, zijn er een belangwekkend voorbeeld van, dat de temperatuurhoogte bij het uitbreken van deze ziekten — en in Simau geldt dit ook voor de coryza en de pneumonie — zeker niet overal een belangrijke factor is.

De acute etterige luchtweginfecties waargenomen in de Interne Cliniek te Groningen.

De „primaire” acute etterige bronchitiden en bronchiolitiden worden bij volwassenen veel minder vaak in de klinieken waargenomen, dan in de gewone huispraktijk. We beschikken dan ook in Groningen slechts over zes ziektegeschiedenissen, waarbij deze diagnose gesteld kon worden.

De ziekteverschijnselen van deze patienten weken niet af van die, waargenomen bij de acute lijders in Simau.

Een ernstig geval van acute broncho-bronchiolitis hebben we in Januari 1937 gezien.

Het betrof een vrouw (d. L.) van 53 jaar, die twee weken voor de opname, bij het begin van het uitbreken van de influenza in de provincie Groningen, ziek was geworden met hoesten en koorts. Zij kwam ter opname, omdat zij steeds zieker werd en veel bleef opgeven.

Patiënte hoestte voor dezen tijd nooit en was goed gezond.

We vonden een zieke vrouw, die sterk dyspnoeisch was. De pols was 120 bij een temperatuur van 40°. Temperatuurcurve fig. 30. In de longen hoorden we zeer talrijke kleine en middelgrootblazige vochtige rhonchi (zonder alveolair crepiteren) in beide onderkwabben paravertebraal en lateraal. De rhonchi waren niet klinkend, met uitzondering van een smalle plaats in de caudale gedeelten van de rechter

¹⁾ J. J. VAN LOGHEM. Epidemiologische bijdrage tot de kennis van de ziekten der ademhalingsorganen. Ned. T. voor Geneesk. 1928. I. p. 666, 786.

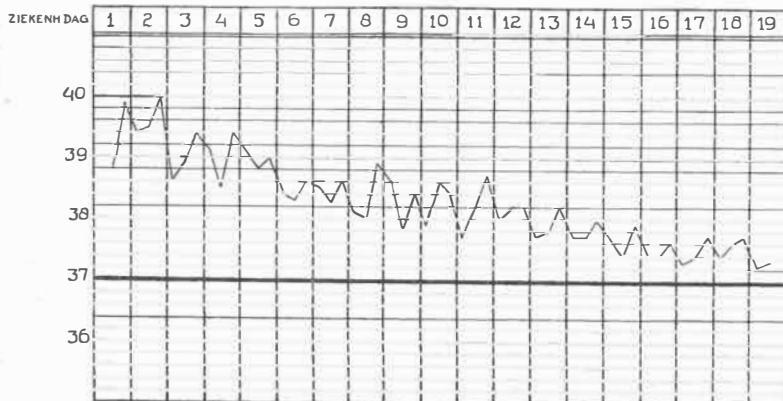


Fig. 30. Acute etterige broncho-bronchiolitis
(met geringe lobulaire haardpneumonie?)

onderkwab vlak naast de wervelkolom. Noemenswaardige verkorting der percussietoon was er niet. Het hart was vrij sterk gedilateerd naar links en rechts en er bestond een stuwingslever met cardiaal oedeem. De bloeddruk was normaal.

In het bloed 14100 leucocyten met matige sterke linksverschuiving. Eosinophilie cellen 100 per m.M³. Verder vonden we geen vermeldenswaardige afwijkingen.

De Röntgenfoto (fig. 31) toont de dilatatio cordis met een aortasclerose. De beide ondervelden zijn vlekkelig geschaduwd, het beste te zien in het rechter. De top van de rechter long toont een diffuse schaduw.

Het sputum van patiente was sterk etterig. Op sommige dagen met bloed gemengd. De praeparaten toonden massa's H. Pfeiffer (cultuur, 3 maal herhaald).

In de kweek kwamen geen andere micro-organismen op. Op bloedagar en in ascites-bouillon groeiden tot drie maal toe geen pneumococci. Ook Gram-negatieve diplococci ontbraken geheel.

De kweek op tuberkelbacillen en de cavia-enting bleven negatief. De temperatuur, aanvankelijk 40°, daalde geleidelijk, doch bleef subfebriel gedurende vijf weken. De sputum-hoeveelheden werden minder. De dilatatio cordis ging eveneens terug, hand in hand met de cardiale stuwing. De patiente maakte vervolgens nog een thrombose door in haar rechter been, die vier weken na haar opneming voor het eerst verschijnselen gaf.

De vochtige rhonchi in de beide onderkwabben bleven lang aanwezig, doch verdwenen ten slotte geheel. De patiente werd hersteld ontslagen na 2 maanden ziekenhuisverpleging.

De beoordeeling van deze patiente is moeilijk. De insufficiëntia cordis kan hier n.l. mede hebben bijgedragen tot de physische longverschijnselen (hypostase), zoodat, hetgeen we in de longen hoorden niet geheel zeker op rekening van een bestaande broncho-bronchiolitis geplaatst mag worden. Toch meenen we, dat hier het voornaamste

ziekteproces der longen veroorzaakt is door een etterige broncho-bronchiolitis. De koorts, het infectieuze bloedbeeld, de uitgebreidheid der vochtige reutelgeruischen in beide onderkwabben, het blijven bestaan hiervan, toen de insufficiëntia cordis verbeterde en het voortdurend opgeven van sterk etterig sputum pleiten voor de opvatting, dat de ettering in de bronchiënslijmvliezen in dit geval het ziektebeeld in de longen beheerschte. Of de insufficiëntia cordis aan dit infectieuze proces secundair geweest is, of dat deze de ontvankelijkheid der bronchi voor een infectie heeft verhoogd (door hypostase of stuwung), daarover kunnen we niet beslissen.

De Röntgenologisch gevonden afwijking in den rechter longtop hebben we met zekerheid niet kunnen interpreteren. De afwijkingen bij percussie en auscultatie boven dezen top waren zeer gering. Mogelijk is het bestaan van een oude toppleuritis.

Patient J. D. Van dezen lijder deelden we de historia morbi reeds mede als voorbeeld op blz. 59. Clinisch zoowel als Röntgenologisch stonden hier de infiltratieve (pneumonische) verschijnselen op den achtergrond, zoodat we hier liever zouden spreken van broncho-bronchiolitis dan van broncho-pneumonie (zie blz. 71).

Patient P. S. 46 jaar. Geneeskundige Cliniek, Groningen 8—28 Maart 1934. We zagen den patient polyclinisch met klachten over hoesten en koorts, die sinds enkele dagen bestonden. We vonden vochtige rhonchi in beide onderkwabben. Hij gaf slijmetterig sputum op. In het sputumpraeparaat zagen we vele Gram-negatieve cocco-bacteriën. Tuberkelbacillen waren afwezig. Hij hield in het ziekenhuis nog 3 dagen koorts (eerste dag $39^{\circ}.2$). De bloedvalsnelheid bedroeg 70 m.M. De differentiaaltelling der leucocyten gaf geen abnormale getallen. (Het totaal der leucocyten werd niet bepaald). Een thoraxfoto toonde een versterkte teekening in beide ondervelden geheel caudaal (fig. 32).

Uit het etterige sputum werd H. Pfeiffer op Levinthalagar eenmaal in zuivere kweek aangetroffen (fig. 33). De tweede kweek bevatte tevens een matig aantal coccenkolonies (Gram-negatief). Van twee muizen, welke subcutaan werden ingespoten, stierf er één na vier dagen: in het hartebloed vonden we alleen enkele staphylo-coccen in cultuur.

De patient herstelde vlot en verliet zonder verschijnselen van bronchitis en met normale bloedvalsnelheid het ziekenhuis.

De voorgeschiedenis van patient gaf asthma-aanvallen. Bronchitis zou hij niet gehad hebben, ook niet in zijn jeugd.

Mej. H. de V. 27 jaar. Geneeskundige Cliniek te Groningen 20 Juli—7 Augustus 1933. De patiente werd opgenomen vanwege het bestaan van vele en langdurige asthma-aanvallen, welke zich reeds zes jaren voordeden. De patiente hoestte tusschen de aanvallen niet. Een paar weken voor haar opneming begon ze echter te hoesten en een week voor haar opneming kreeg ze koorts.

We vonden bij de patiente vochtige rhonchi caudaal paravertebraal (rechts ook lateraal) in beide onderkwabben, doch het talrijkst in de rechter. Long-emphyseem bestond niet. Het sputum was slijmetterig en bevatte slechts H.

Pfeiffer. (Geen tuberkelbacillen.) Een thoraxfoto gaf een fijne vlekking en versterkte teekening te zien in het rechter onderveld. De patiente had in het ziekenhuis nog een week lichte koorts en herstelde daarna vlot.

Asthma-aanvallen namen we niet waar. Het speciale onderzoek naar allergie en de asthmabehandeling van patiente laten we hier buiten beschouwing.

Het aantal leucocyten bedroeg den 2den dag na opneming 17800 per m.M³, het aantal eosinophielen 650 per m.M³. Er was een geringe staafkernige verschuiving der neutrophylen (9%); toxische korreling dezer cellen ontbrak. Drie dagen later bedroeg het aantal leucocyten 11000 per m.M³.

Uit het sputum werd op Levinthalagar een zoo goed als zuivere kweek van H. Pfeiffer verkregen. Op een bloedagarplaat kwam daarnaast slechts een tiental kolonies op van Gram-negatieve diplococci; 2 muizen subcutaan geënt bleven leven.

We zagen verder nog een lijder met etterige bronchitis en een andere met etterige tracheitis. Beide gevallen deden zich voor in de influenza-epidemie van Januari 1937. Bij beiden vonden we veel H. Pfeiffer, samen met respect. micro-coccus catarrhalis en pneumococci type 9. De gevallen verliepen licht en lieten geen chronische afwijkingen achter.

Epidemiologische waarnemingen konden we in Groningen uit den aard der zaak niet verrichten. We kunnen slechts zeggen, dat de bovenbeschreven 6 acute ziektegevallen zich voordeden in de maanden: Januari 1937, Maart 1934, Mei 1934, Juli '33.

Geen der patienten werd geïsoleerd. Het kwam niet tot een uitbreiding der ziektegevallen op hun zalen.

Twee ziektegevallen deden zich voor in de maanden Juli '33 en Mei '34, toen zeker geen endemische influenza heerschte en evenmin reden bestond aan te nemen, dat katarrhale aandoeningen meer verspreid voorkwamen.

Over „secundaire” acute bronchitis zie bladz. 139.

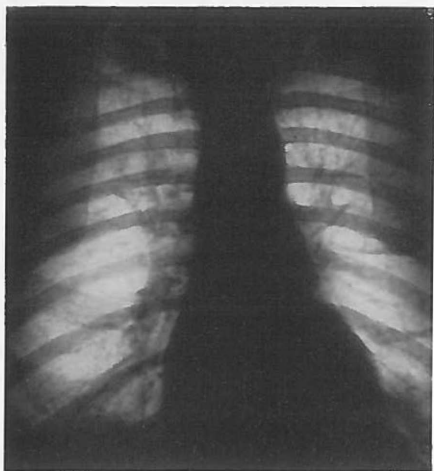


Fig. 32. Acute etterige broncho-bronchiolitis (met geringe lobulaire haardpneumonie?) in beide onderkwabben.

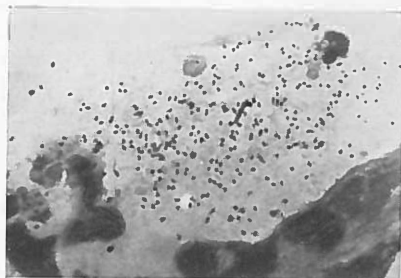


Fig. 33. H. Pfeiffer in het sputum bij acute etterige broncho-bronchiolitis (patient van fig. 32).

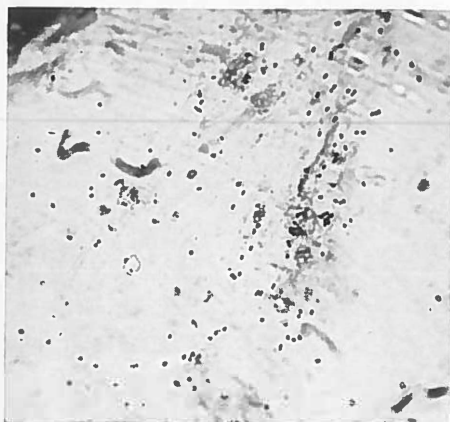


Fig. 34. H. Pfeiffer in zuivere kweek in het sputum bij chronische etterige bronchitis.



Fig. 35. H. Pfeiffer en pneumococcus (type 18) in het sputum bij chronische etterige bronchitis.

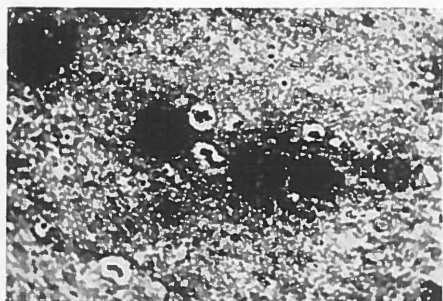


Fig. 36. H. Pfeiffer en streptococcus mucosus in het sputum bij chronische etterige bronchitis.



Fig. 37. H. Pfeiffer, bacterium FRIEDLÄNDER en pneumococcus (X type 29) in het sputum bij chronische etterige bronchitis.

HOOFDSTUK VI.

H. PFEIFFER BIJ LIJDERS AAN CHRONISCHE MUCO-PURULENTE BRONCHITIS (SIMAU EN GRONINGEN).

Het aantal lijdens aan chronische muco-purulente bronchitis, dat wij in Groningen gezien hebben, was, in tegenstelling met de acute aandoeningen, grooter dan dat in Simau. De oorzaak daarvan moet gezocht worden in het feit, dat deze lijdens dikwijls voor nader onderzoek naar klinieken worden gestuurd, zoodat zij zich aldaar concentreeren. Konden we in Groningen deze lijdens uitvoeriger klinisch-Röntgenologisch en ook bacteriologisch onderzoeken dan in Simau, daar staat weer tegenover, dat we in de Tropen de patienten geregeld konden waarnemen en ook hun acute exacerbaties in aard en aantal konden bestudeeren.

We hebben bij ons onderzoek de lijdens uitgesloten, welke putride sputum opgaven. Bacteriologisch zijn dergelijke sputa, waarin het meestal wemelt van anaërobe bacteriën, moeilijk te analyseren.

Algemeene verschijnselen bij chronische muco-purulente bronchitis, resp. bronchiolitis (catarrhe muqueux van Laënnec).

Daar we vaak bij onze lijdens in Groningen met chronische muco-purulente bronchitis lipiodolvulling der bronchi verricht hebben, is het ons in den loop der laatste jaren gebleken, dat van 23 op deze wijze onderzochte patienten slechts 2 normaal wijde bronchi hadden in de kwab of kwabben, waarin ontsteking van het bronchiën-slijmvlies op grond van het hooren van vochtige rhonchi moest worden aangenomen. De verwijding dezer bronchi was zeer verschillend sterk, en betrof meestal bronchi van de 3e en 4e orde. Toch zou het onjuist zijn dergelijke patienten als lijdens aan bronchiëctasieën zonder meer te beschrijven. Niet de bronchiënverwijding geeft aanleiding tot de symptomen, welke we bij deze lijdens aantreffen, doch de chronische infectie (ettering met slijmafscheiding) der ontstoken slijmvliesen is hiervoor verantwoordelijk. Wel kan men zich in sommige gevallen afvragen of de bronchiënverwijding een gevolg of de oorzaak van het ontstekingsproces van het slijmvlies is, een vraag, waarop we hier niet nader ingaan, doch dit doet aan het feit niets af, dat de klachten der patienten grootendeels afhankelijk zijn van het al of niet geïnfecteerd zijn van het slijmvlies. Eerst als de bronchiënverwijding met ontsteking en destructie van het slijmvlies een dusdanigen graad heeft, dat tijdelijke stagnatie al of niet met rotting van het sputum in de bronchiënholten plaats vindt, ontstaat het klassieke beeld van den lijder aan bronchiëctasie. Uit de grootte der bronchiënverwijding kan men zonder meer niet voorspellen of het sputum zal putrificeeren:

men ziet sterk rottende sputa uit matig groote zakvormige bronchiectasieën en niet rottende sputa uit grootere zakvormige bronchiectasieën te voorschijn komen.

Uit cylindervormig verwijde bronchiën komt meestal geen putride sputum. Men moet niet vergeten dat onze kennis omtrent de voorwaarden voor de putrificatie van sputa in den bronchiënboom nog zeer gering is. Men kent toch ook de gevallen van primaire foetide bronchitis, waar de bronchiënverwijding ontbreekt of gering is en het sputum toch in sterke rotting verkeert.

Chronische etterige bronchitis en bronchiolitis zijn clinisch vaak niet met zekerheid uit elkaar te houden. De fijnheid der rhonchi is onze eenige maatstaf voor de beoordeeling of ook in kleinere bronchi exsudaat aanwezig is. We spreken in het vervolg slechts kortweg van bronchitis.

We zien bij de beschrijving van de symptomen van onze lijders af van het geven van een uitvoerig overzicht, daar de symptomatologie dezer ziektebeelden algemeen bekend is. In het kort willen we ze als volgt opnoemen:

In Groningen konden we 29 lijders aan chronische muco-purulente bronchitis nader bestudeeren, in de Tropen namen we 13 van dergelijke lijders waar. 14 lijders uit Groningen waren mannen. In de Tropen hebben we alleen gevallen waargenomen bij contractarbeiders, 6 van deze laatsten waren mijnarbeiders, 7 buitenarbeiders. Betrouwbare anamnestiche gegevens zijn van Inlanders niet verkrijgbaar.

Uit den aard der zaak zagen we slechts weinig kinderen, terwijl bekend is, dat juist bij kinderen de chronische muco-purulente bronchitis veel voorkomt.

De leeftijd van de lijders waargenomen in Groningen, was als volgt:

onder 10 jaar	2
10—20 jaar	7
20—30 jaar	8
30—40 jaar	4
40—50 jaar	5
50—60 jaar	1
60—70 jaar	2

De klachten der patienten zijn hoesten met opgeven van weinig of matig veel slijmetterig sputum, dat niet stinkt. Gewoonlijk treedt hoesten eerst op bij het expectoreeren; een droge prikkelhoest vindt men bij deze lijders meestal niet. De expectoratie geschiedt gewoonlijk gemakkelijk.

8 van de 29 lijders te Groningen gaven aan bloed te hebben opgegeven; bij één van hen trad haemoptoë vier maal op in den tijd van 12 jaar. De hoeveelheden bloed waren niet zeer groot. We hebben een haemoptoë waargenomen van ongeveer 200 c.M³. in 24 uur opgegeven, samen met wat slijmetter.

In de Tropen hebben we bij de 13 lijders één maal een even groote haemoptoë gezien. De grootte der aanwezige bronchiënverwijding heeft met het optreden van haemoptoë niets te maken.

De meeste lijders geven aan, dat het hoesten periodiek erger wordt. Het koude jaargetijde is voor de meesten van hen schadelijk. Men verneemt dan b.v. van den een, dat hij jaarlijks in het voorjaar een „griep” doormaakt, waarbij hoesten en opgeven verergeren, van den ander, dat elken winter bronchitis optreedt. Soms liggen tusschen het optreden van dergelijke actieve verschijnselen jaren van betrekkelijk welzijn, waarbij de expectoratie zeer gering is of soms (misschien) geheel ophoudt. Het grootste gedeelte van de onderzochte patienten te Groningen hoestte reeds vele jaren. Bij de meeste oudere patienten moesten we aannemen, dat de eerste verschijnselen van den chronischen toestand reeds in de jeugd moesten zijn opgetreden, soms na „longontsteking”, na mazelen of kinkhoest, andere keeren na bronchitis of longontsteking zonder meer. 2 van de 29 lijders gaven als begin van het hoesten de Spaansche griep uit 1918 aan met bronchitis of longontsteking. De aandoening kan zich echter op elken leeftijd ontwikkelen.

16 van de 29 patienten gaven aan, dat zij één of meerdere keeren longontsteking hadden gehad. Soms bestond het hoesten reeds voor de (eerste) longontsteking. Men mag natuurlijk de mededeeling van lijders: „longontsteking” zonder meer niet beschouwen als croupeuze pneumonie.

De meeste patienten zijn in staat hun werk te verrichten, behalve bij het bestaan van meer acute exacerbaties. Sommigen klagen over benauwdheid bij inspanning, anderen over groote moeheid. Vele lijders klagen over een stekende pijn links of rechts in de borst, die erger wordt met hoesten en welke waarschijnlijk berust op het gelijktijdige bestaan van pleura-adhaesies.

In het algemeen is onze kennis over de ontwikkeling van dezen vorm van chronische bronchitis zeer gering. Het ontbreekt voornamelijk aan gegevens van gedurende jaren nauwkeurig gevolgte individuele gevallen.

Hieronder volgt een tabellarisch overzicht van de hierboven beschreven feiten:

Anamnestic begin van chronische muco-purulente bronchitis.

Aandoening	Aantal lijders
Griep van 1918	2
Pneumonie	10
Acute bronchitis	5
Mazelen „pneumonie”	3
Kinkhoest „pneumonie”	1
Onbekend	8

Leeftijd waarop het hoesten begonnen is

Leeftijd	Aantal lijdens
0—10	16
10—20	6
20—30	4
30—40	2
40—50	1

Objectief vindt men bij de lijdens gewoonlijk een goeden voedings-toestand en weinig of geen teekenen van een algemeen ziek zijn. Dyspnoe en cyanose zijn soms aanwezig bij acute exacerbaties van bronchitis of broncho-bronchiolitis. Koorts is buiten tijden van acute exacerbaties niet aanwezig. Soms hebben we een lijder gezien met af en toe een top van om en bij 38°. De bloedvalsnelheid is meestal normaal, of licht verhoogd. Soms ziet men lijdens met verhoogde valsnelheid, zonder koorts. Het leucocytenaantal bevindt zich bij de meeste patienten binnen normale grenzen. Een sterke linksverschuiving der neutrophiele leucocyten ontbreekt.

Trommelstokvingers (teenen) hebben we bij ongeveer 1/3 der lijdens gevonden.

De physische verschijnselen, die we in de longen vonden, bij het type van patienten, dat we hier beschouwen, zijn in hoofdzaak die van de bestaande chronische bronchitis. Verschijnselen van atelektase of (en) schrompeling van een bepaalde longkwab — of kwabben waren in slechts 4 gevallen te vinden. Hoogstwaarschijnlijk hangt dit samen met het feit, dat wij voor onze studie slechts die lijdens beschouwen, die geen putride sputum opgeven. Dit laatste verschijnsel mag men meerendeels verwachten bij groote holten in den bronchiënboom, welke op hun beurt weer meer voorkomen bij induratieve processen in de longkwab of kwabben, waarin zij gelegen zijn (zie verder onder).

De verschijnselen van chronische etterige bronchitis doen zich voor als meer of minder talrijke kleine of middelgroote vochtige rhonchi, en opgeheven of verzwakt vesiculair ademen. De rhonchi hoort men meestal tijdens het inspirium. Ook droge rhonchi kan men hooren. Bijna altijd vindt men deze rhonchi caudaal paravertebraal en caudaal lateraal in een der beide of beide onderkwabben. Soms hoort men de rhonchi boven de geheele onderkwab. Ook boven de rechter middenkwab kunnen ze hoorbaar zijn.

In Simau hebben we een lijder gekend, waarbij we enkele jaren lang

uitsluitend de rhonchi boven de (rechter) middenkwab (en soms in de linker onderkwab) gehoord hebben (contrôle met gewone thoraxfoto).

Wij kennen tot dusverre geen enkel zeker geval, waarbij vochtige rhonchi op de basis van een chronische etterige bronchitis blijvend in een of beide bovenkwabben hoorbaar waren. Wel kennen we een enkele patiënte te Groningen, een vrouw van 50 jaar, waarbij gedurende weken zeer veel fijne rhonchi te hooren waren in alle kwabben der beide longen, gedurende een sub-acuut verlopend recidief van een voor 7 jaar doorgemaakte broncho-bronchiolitis in alle kwabben. Ook toen werd de patiënte met talrijke fijne rhonchi in de boven- en onderkwabben ontslagen. De patiënte gaf geen gehoor aan ons verzoek, om zich nog eens te laten zien, zoodat wij in het onzekere zijn over het bestaan van een werkelijke chronische ontsteking in de bronchioli der boven- en onderkwabben bij deze vrouw.

Atelektase der onderkwabben.

Onder onze 29 lijders waren er 3, waarbij we caudaal paravertebraal een driehoekige kleine demping vonden met de longondergrens als basis en de wervelkolom als rechtopstaande zijde. Bij twee dezer lijders was aldaar bronchiaal ademen hoorbaar met klinkende vochtige rhonchi. Bij den derden patient was het ademgeruisch boven de demping opgeheven.

Een thoraxfoto gaf bij deze drie lijders geen basale driehoekige schaduw te zien, welke men tegenwoordig beschouwt te zijn veroorzaakt door de atelektatische geheele onderkwab. Lipiodolfoto's toonden echter de veranderde topographie der kwabben aan, zoodat bij alle 3 lijders een atelektatische collaps van de desbetreffende onderkwab moest worden aangenomen.

In ons land hebben HUIZINGA, KEYZER en POLAK DANIELS ¹⁾ en WAMSTEKER³⁾ op dit verschijnsel bij lijders aan bronchiëctasie gewezen.

De driehoekige schaduw werd vroeger meestal zonder meer als pleuritis mediastinalis geduid, (triangle de CHAUFFARD, DEVIC en SAVY 1910) ²⁾. Thans bestaat over dit symptoom reeds een uitgebreide literatuur. Obducties en operatief ingrijpen (zie o.a. WAMSTEKER) ³⁾ hebben de juistheid der interpretatie der thoraxfoto's aangetoond. Een belangrijke practische winst van dit werk is, dat men dergelijke schaduwen niet zonder meer als uitdrukking van een pleuritis mediastinalis mag beschouwen.

Een tweede belangrijk punt is het volgende: Hoe de atelektase ontstaan is en hoe de atelektatische kwab zich anatomisch-histologisch zou voordoen, kan men in een bepaald geval meestal niet zeggen. Zeker is echter reeds, dat men in dergelijke gevallen zonder meer niet de diagnose fibreuze longinduratie of chronische pneumonie in anatomischen zin mag stellen. Obducties hebben bewezen, dat ook een atelektatische collaps van de kwab met slechts weinig ontwikkeling

¹⁾ E. HUIZINGA, S. KEYZER en L. POLAK DANIELS. Over bronchiëctasie en verdeling der longkwabben. Nederl. T. v. Geneesk. 1933. bladz. 3969.

²⁾ Geciteerd uit HUIZINGA, KEYZER en POLAK DANIELS.

³⁾ H. WAMSTEKER. Bronchiëctasieën. Diss. Leiden. 1932, p. 147.

van bindweefsel aanwezig kan zijn. De afsluiting van de onderkwabs-bronchi kan daarbij behalve door een corpus alienum ook door slijm-etter in de bronchi en zwelling van het slijmvlies tot stand zijn gekomen. Op details en andere vragen gaan we hier niet in.

Bij de bovenvermelde 3 lijders bevonden zich cylinder- en zakvormige bronchiëctasieën in de atelektatische onderkwabben paravertebraal, caudaal. Of een chronisch induratieve pneumonie in deze onderkwabben aanwezig is, kunnen we niet zeker zeggen. De waarnemingen wijzen op het belang van een nauwkeurig onderzoek der paravertebrale caudale longgedeelten bij lijders aan chronische bronchitis (met bronchiëctasieën).

Longemphyseem.

Verschijselen van een uitgebreid chronisch longemphyseem hebben we bij geen onzer lijders gevonden. Bij acute of subacute exacerbaties kan het long-volume tijdelijk vermeerderd zijn.

Het ontbreken van een sterk longemphyseem in onze reeks gevallen kan ten deele samenhangen met het feit, dat de meeste lijders betrekkelijk jonge mensen waren (slechts 5 lijders waren ouder dan 50 jaar).

Bij de ernstige asthmatische bronchitis met taaie, slijmige secreet in de bronchi (oli) treedt meestal vroegtijdig een sterk emphyseem op, waarschijnlijk door de verstopping van vele der fijne bronchi en (aanvalsgewijze) optredende spasmen der bronchi (oli) met in- en expiratoire dyspnoë. Ook de heftige hoestaanvallen dezer lijders, die meestal veel moeite hebben met de expectoratie van het taaie slijm, moet tot het ontstaan van het emphyseem bijdragen.

Bij de meeste gevallen van muco-purulente bronchitis ontbreken bovengenoemde factoren voor het ontstaan van emphyseem. Soms ziet men chronische asthmalijders, die tevens steeds (slijm)etterig sputum opgeven en waarbij het bestaan van een zelfstandige chronische muco-purulente bronchitis moet worden aangenomen, naast het asthma. We komen op blz. 143 op dit thema terug.

Chronische bijholte-ettering en andere afwijkingen in de neusholte bij chronische muco-purulente bronchitis.

Het is bekend, dat patienten met chronische muco-purulente bronchitis (met bronchiëctasieën) vaak tevens lijden aan chronische (etterige) bijholteontsteking.

Het onderzoek van onze patienten op chronische afwijkingen in de sinus werd verricht in de kliniek van Prof. BENJAMINS.

Men heeft aldaar bij onze lijders er vier met chronische etterige sinusitis gevonden, hetzij in verschillende bijholten, hetzij van de kaakholte(n) alleen.

Een chronische otitis was bij één lijder aanwezig. Atrophische rhinitis tevens bij één lijder.

In de Tropen was ons onderzoek op bijholte-etteringen onvoldoende nauwkeurig.

FARRELL ¹⁾ (Amerika) gaf onlangs aan, dat slechts bij 21% der lijders aan bronchiëctasieën normale sinus gevonden worden. Bij 24% der lijders vond hij purulente (pan)sinusitis. Niet iedere lijder heeft klachten, die op het bestaan van

¹⁾ FARRELL. Journal American Med. Assoc. 11-1-'36.

een sinusitis wijzen. Men moet dus iederen patient met chronische etterige bronchitis op deze aandoening (laten) onderzoeken.

Chronische etterige bronchitis bij andere ziekten.

In het algemeen vindt men de chronische etterige bronchitis als een zelfstandig lijden aanwezig.

We zagen in Groningen een patiente, die tevens aan een chronische nephritis leed. Of hier amyloïd van de nieren aanwezig was, kon niet zeker uitgemaakt worden. Ook in de Tropen had een onzer patienten met deze aandoening een chronische nephritis (met sterke albuminurie, patient Lebar, blz. 115). Bij deze ontwikkelde zich de chronische bronchitis waarschijnlijk uit een acuut proces, toen het nierlijden reeds bestond.

Hartpatienten met chronische etterige bronchitis hebben we tot dusverre maar één maal gezien. Deze patient werd slechts orienteerend onderzocht, wat de bronchitis betrof. Het was een patient met pulmonaalsclerose (obductie), waarvan het etterige sputum wemelde van kleine Gram-negatieve staaftjes, volkomen gelijkend op *H. Pfeiffer*, doch die in cultuur niet opkwamen.

Aan de obductietafel werd aan de bronchitis in dit geval door ons verder geen aandacht geschonken.

Lipiodolfoto's der bronchi.

Een belangrijke aanwinst voor het inzicht in den graad van anatomische verwijding en misvorming van de groote en kleine bronchi bij het bestaan van een chronische etterige bronchitis geven lipiodolfoto's.

In de Tropen hebben we dit onderzoek niet verricht.

Na een zorgvuldig onderzoek op jodiumovergevoeligheid van den lijder met de toediening van jood-kali, waaraan wij tevens toevoegen een jodium-inwrijving op de huid met scarificatie, is deze methode zonder gevaar. Op de techniek gaan we hier niet in.

Het verdient aanbeveling ook een foto in ventro-dorsale richting te vervaardigen. HUIZINGA ¹⁾ wees in een belangrijke studie over bronchiëctasieën op het belang van het maken van foto's bij diepe in- en exspiratie. Men kan op deze wijze een indruk krijgen van den graad van „atonie” van den bronchiënwand (atonische bronchiëctasie). Het is ook van belang vast te stellen, hoelang de lipiodol in de bronchi aanwezig blijft, daar dit een aanwijzing geeft omtrent het evacuatievermogen van een bronchus, die door de ontsteking van den wand met het ontstaan van ectasieën kan zijn verminderd.

We vonden bij het type patienten, dat wij hier beschouwen de onderstaande verdeling van den aard en graad der bronchiëctasieën (totaal 23 gevallen), die vanzelfsprekend schematisch moest uitvallen. Men vindt geleidelijke overgangen. De bovenkwabsbronchi werden in bovengenoemde gevallen niet regelmatig opgevuld. De meeste cijfers

¹⁾ E. HUIZINGA. Het ontstaan van bronchiëctasieën. *Nederl. T. v. Geneesk.* 1935. N^o. 2. p. 151.

hebben dus betrekking op bronchiëctasieën gevonden in de onderkwab(ben).

Aard en graad der bronchiëctasieën bij lijders aan chronische mucopurulente bronchitis.

Bronchiëctasieën	Links	Rechts	Links en Rechts
Smal cilindervormig	1	1	7
Breed cilindervormig		2 ¹⁾	5
Irregulair zakvormig	5		2 ²⁾

Op verdere bijzonderheden en détails van dit onderzoek met lipiodolvulling der bronchi gaan we hier niet in, daar het voor het ons hier bezighoudend onderzoek van slechts verwijderd belang is.

Het sputum bij chronische muco-purulente bronchitis.

Voor een nauwkeurige diagnostiek bij het bovenbeschreven type van patiënten is het sputumonderzoek van groote beteekenis.

Aan het uiterlijk en de samenstelling van het sputum is de naam van de ziekte (muco-purulente bronchitis) ontleend.

Het sputum is groengeel gekleurd en is slijmig. Dun etterig sputum zagen we slechts bij één lijder, waarbij vrij groote zakvormige bronchiëctasieën aanwezig waren. Het sputum ruikt zoetig, doch stinkt niet, zooals bij de foetide bronchitis. Geringe bloedbijmenging ziet men vaak. Niet altijd zal dit bloed uit de bronchi zelf komen, doch eveneens kan het uit de pharynx afkomstig zijn. We hebben een lijder gezien, die voortdurend wat bloed, innig gemengd met het sputum, opgaf. De hoeveelheid sputum is in chronische stadia meestal niet groot. Vanzelfsprekend wordt het mede opgegeven speeksel mede gemeten. Tijdens acute exacerbaties van het proces kan zeer veel sputum te voorschijn gebracht worden (z.g. bronchorrhoe).

In natte ongekleurde praeparaten van een sputumvlok ziet men talloze leucocyten, ten deele vettig gedegenereerd en zich tusschen het slijm bevindend. Eosinophiele leucocyten hebben we nooit in grooten getale gezien in scherpe tegenstelling met het sputum bij asthmatische bronchitis. Naast leucocyten kan men erythrocyten, bronchiënepitheel en myelinedruppels vinden. Op elastische vezels hebben we onze sputa niet voldoende systematisch en nauwkeurig onderzocht. In ieder geval zijn zij bij het hier beschreven patiententype, indien aanwezig, zeer schaars te vinden.

¹⁾ Ook bronchiëctasieën in de rechter bovenkwab.

²⁾ Twee gevallen met eveneens cilindervormige bronchiëctasieën rechts.

Bacteriële flora.

Volgens Gram-gekleurde praeparaten van het goed gewasschen sputum toonden bij alle 29 patienten in Groningen en bij alle 13 lijders in de Tropen Gram-negatieve cocco-bacteriën. Cultureel behoorden deze in 24 van de 29 gevallen in Groningen en in alle gevallen in de Tropen tot de *Haemophilus*-groep (in twee gevallen *H. Cohen-Pittmann*); in drie gevallen mislukte de kweek en in 2 gevallen behoorden de Gram-negatieve staafjes tot de *Pasteurella*-groep. De hoeveelheid bacteriën is dikwijls zeer groot, even groot als in acute gevallen. De gevallen, waarbij deze bacteriën uitsluitend in de slijm-etter der praeparaten worden aangetroffen, ook na lang zoeken, zijn talrijk (in 13 van de 29 gevallen: 44%).

De andere micro-organismen, welke we gevonden hebben, zijn in tabel 12 vermeld.

In de meeste gevallen werd ook gekweekt op tuberkelbacillen ter contrôle van het steeds negatieve Ziehl-Neelsen-praeparaat.

De figuren 34—37 zijn voorbeelden van sputumpraeparaten van lijders aan chronische etterige bronchitis.

TABEL 12.

Bacteriële flora in het sputum van lijders aan chronische mucopurulente bronchitis.

Bronchiëctasieën (lipiodolfoto).	<i>H. Pfeiffer</i> .	<i>H. Pfeiffer</i> + <i>Pneumococci</i> .	<i>H. Pfeiffer</i> + <i>Streptococci</i> .	<i>H. Pfeiffer</i> + Gram-negatieve diplo-cocci.	<i>H. Pfeiffer</i> + aërobe menglora: <i>Pneumococci</i> <i>Streptococci</i> FRIEDLÄNDER Gram-negatieve diplococci en andere.	Bacterie uit de <i>Pasteurella</i> -groep.
Geen bronchiëctasieën	1	1				
Smal cilindervormig	3	3	2	1		
Breed cilindervormig	4	1			1	1
Irregulair, zakvormig	3	1	2			1
Totaal ¹⁾ (Groningen)	13	6	4	1	3	2
Totaal (Tropen)	8	2		1	2	

¹⁾ Inclusief de lijders, waarbij geen lipiodolfoto gemaakt werd.

De bacteriologische techniek bij het onderzoek der meeste sputa van chronische lijdens in Groningen was als volgt:

Het sputum werd uitgestreken op Levinthalplaten en bloedplaten. Entingen van vlokjes in serum-bouillon, voor het isoleeren van pneumococci. Aanvankelijk werden daartoe muizen ingespoten, hetgeen slechts virulente pneumococci doet vinden. Daar de cultuur van H. Pfeiffer op platen nogal eens niet aansloeg, hebben we altijd ook vlokjes sputum in Levinthalagarbuizen geënt (zie blz. 33).

In het algemeen kan men zeggen, dat het kweken der bacteriën bij deze chronische gevallen moeilijk is. Men doet goed geïsoleerde stammen dagelijks over te enten, daar zij anders kunnen afsterven.

Hoe zorgvuldiger men de ettervlokken in het sputum uitzoekt en hoe zorgvuldiger men deze reinigt van aanklevend speeksel en kleurloos slijm, des te vaker kweekt men in die gevallen, waarbij men in de praeparaten slechts Gram-negatieve cocco-bacteriën ziet, practisch reïncultures van bacteriën van PFEIFFER. Zelfs bouilloncultures, geënt met vlokjes sputum kunnen dan geheel steriel blijven.

De eigenschappen der geïsoleerde stammen van H. Pfeiffer.

Morphologisch en cultureel kwamen de stammen overeen met de beschrijving der „influenza“-bacteriën. Voor alle zekerheid gingen we de behoefte aan groei-factoren X en V na bij 12 stammen. Allen groeiden slechts bij aanwezigheid dezer twee factoren, hetgeen dus para-influenza-bacteriën uitsluit. Dit onderzoek wordt thans voortgezet. Geen der stammen gaf haemolyse. Twee maal hebben we H. Cohen-Pittman (subtype *b* en *c*, zie bladz. 57) geïsoleerd.

De indolvorming werd bij 24 stammen nagegaan; 20 ervan vormden indol.

De andere gevonden bacteriën.

Pneumococci werden in 14 van de 42 bacteriologisch onderzochte gevallen gevonden (Groningen en Tropen). In Groningen vonden we twee maal type III en zes maal een X-type, (6, 10, 11, 17 en 18, 18, 29). In de Tropen vond Collega KIRSCHNER twee maal een X-type. In de overige gevallen was de diagnose pneumococcus slechts oriënterend.

Streptococci. Deze waren haemolytisch. Twee maal maakten ze slijmige kolonies.

Gram-negatieve diplococci. Deze werden niet geclassificeerd. In het algemeen zijn deze soorten zelden in groote hoeveelheid in de sputa te vinden.

Mengflora. Deze bestond uit H. Pfeiffer, pneumococci, Friedländer-¹⁾ en andere bacteriën. Slechts zelden vindt men meer dan 3 soorten bacteriën.

¹⁾ Niet streng bacteriologisch bepaald.

Een anaërobe flora kenmerkt zich door groote veelvormigheid en vooral door lange draadvormige bacteriën. Op details gaan we niet in. De geoeffende is onmiddellijk in staat uit een sputumpraeparaat te besluiten, dat (reeds) rotting van sputum in den bronchiënboom plaats vindt.

Pasteurella.

Bij twee lijders hebben we in het sputum talrijke zeer kleine Gram-negatieve cocco-bacteriën gevonden, die opvallend rond waren (fig. 6). We hielden ze voor *H. Pfeiffer*, doch de cultuur gaf sterk licht-buigende kolonies van een cocco-bacterie, die niet haemoglobinophil was. Een stam werd nader onderzocht. Hij had alle *Pasteurella*-eigenschappen. Op bijzonderheden en de literatuur gaan we niet in. Zij zullen afzonderlijk worden gepubliceerd.

Schimmels.

Collega BEINTEMA was zoo vriendelijk 4 willekeurige hem toegezonden versche sputa te onderzoeken op de aanwezigheid van schimmels. In alle gevallen ontbraken deze in cultuur.

Samenvatting der bacteriologische vondsten:

Deze kunnen we als volgt omschrijven:

- 1) *Het slijmetterige sputum bij chronische muco-purulente bronchitis bevat altijd een bacteriële flora.*
- 2) *Deze flora is meestal eenvoudig samengesteld. Slechts in de minderheid der gevallen vindt men meer dan 2 soorten bacteriën en slechts zelden meer dan 3.*
- 3) *Bijna altijd (in 95% der gevallen) vindt men de bacterie(groep) van Pfeiffer en deze in ons materiaal in ruim 40% der gevallen zoo goed als eenig micro-organisme aanwezig.*
- 4) *Gevallen met een uitsluitende micro-coccus catarrhalis of pneumococcen- of streptococcenflora werden niet gezien.*
- 5) *Twee lijders van de 42 hadden een bacterie uit de pasteurellagroep in het sputum en geen H. Pfeiffer.*
- 6) *Evenals bij de acute gevallen van bronchitis gelden de bovenbeschreven bacteriologische vondsten zoowel voor lijders in Europa als voor Inlanders in de Tropen. Zij hebben dus eveneens een algemeene beteekenis.*

Het verloop der chronische muco-purulente bronchitis.

In het algemeen is de cliënik van het begin, het verloop en het einde van deze ziekte nog zeer slecht op de hoogte. Het volgen van individuele gevallen is hier noodig. Voor den medicus-practicus, die de lijders jarenlang kan waarnemen ligt hier een vruchtbaar studie-veld, zoo hij zich van tijd tot tijd voorziet van specialistische hulp.

We hadden geen gelegenheid jonge kinderen te observeren.

In de Tropen konden we de Inlandsche patienten goed volgen. Het

bleef bij deze lijdens echter altijd eenigszins onzeker of wij inderdaad het allereerste begin der ziekte hadden waargenomen, of dat de acute infectie van het bronchiënslijmvlies niet anders was dan een opvlammen van een reeds bestaande.

De volgende ervaringen zijn van belang hier medegedeeld te worden:

1. *Rhonchi- en sputum-hoeveelheid.* Het is ons opgevallen, dat na acute bronchi(oli)tiden vochtige rhonchi in grooten getale blijvend kunnen worden gehoord, terwijl de sputumhoeveelheid sterk afneemt, tot enkele fluimen per dag toe. Het is waarschijnlijk, dat in dergelijke gevallen nog een sereuze exudatie in en op het slijmvlies plaats vindt, die aanleiding geeft tot het ontstaan van reutelgeruischen. We hebben ook enkele lijdens gezien, waarbij veel rhonchi hoorbaar waren, en die soms niet in staat waren sputum op te geven.
Hieruit volgt, dat het aantal (en de aard) der vochtige reutelgeruischen niet altijd een maat is voor de activiteit van het bronchi(oli)tische proces.
2. *Acute exacerbaties.* Deze gingen niet altijd gepaard met lang durende koorts. Vaak was de temperatuur in het ziekenhuis normaal. In ieder geval moesten we dan aannemen, dat de temperatuursverhooging slechts kort bestaan had.
3. *Recidiveerende bronchitis en chronische bronchitis.* We hebben lijdens gezien met een paar maal terugkeerende acute bronchitis, waaruit geen verschijnselen overbleven, naast lijdens, waarbij steeds rhonchi te hooren waren en die steeds sputum opgaven.
4. *Recidiveerende acute verschijnselen.* Deze traden vaak op tijdens endemieën van acute katarrhale aandoeningen.
5. *De bacteriële flora in het verloop der ziekte.* H. Pfeiffer werd uitgezonderd bij een paar lijdens, welke zeer spaarzaam sputum opgaven, blijvend in de etterige sputa aangetroffen. De langste observatietijd bij individuele lijdens bedroeg in de Tropen 3 jaar en in Groningen 4 jaar. We gelooven thans, dat de andere luchtwegparasieten inconstant bij een bepaalden lijder worden gevonden. Een dergelijk onderzoek eischt echter jarenlange observatie.

Hieronder hebben we de gegevens van enkele lijdens uit Groningen samengevat, die wij iets langer volgden.

1. S. V. Lipiodolfoto : breed cylindervormige bronchiëctasieën in beide onderkwabben
 Maart 1933: Sputumflora: **H. Pfeiffer**
 Mei 1936: Sputumflora: **H. Pfeiffer**
2. H. D. Lipiodolfoto: : Smal cylindervormige bronchiëctasieën in de rechter onderkwab
 Juli 1934: Sputumflora: **H. Pfeiffer**
 Maart 1935: Sputumflora: **H. Pfeiffer**

3. E. G. Lipiodolfoto : breed cilindervormige bronchiëctasieën in beide onderkwabben
 December 1932: Sputumflora: **H. Pfeiffer**
 Mei 1936: Sputumflora: **H. Pfeiffer**
4. M. V. Lipiodolfoto : breed cilindervormige bronchiëctasieën in beide onderkwabben
 November 1932: Sputumflora: **H. Pfeiffer** + Pneumococcus III
 Juni 1933: Sputumflora: **H. Pfeiffer** + Pneumococcus III
 October 1933: Sputumflora: **H. Pfeiffer** + Pneumococcus III
 October 1935: Sputumflora: **H. Pfeiffer** + Gram-negatieve diplococcen
5. M. H. Lipiodolfoto : Smal cilindervormige bronchiëctasieën in beide onderkwabben
 Mei 1936: Sputumflora: **H. Pfeiffer** + Pneumococcus 11
 Juli 1936: Sputumflora: **H. Pfeiffer** + Pneumococcus 11
 + FRIEDLÄNDER (uit kaakholtte?) ¹⁾
 Augustus 1936: Sputumflora: **H. Pfeiffer**
 Juni 1937: Sputumflora: **H. Pfeiffer** + Gram-negatieve diplococcen.
6. Sch. Lipiodolfoto : Smal cilindervormige bronchiëctasieën in beide onderkwabben
 April 1935: Sputumflora: **H. Pfeiffer** + Pneumococcus 17
 Mei 1935: Sputumflora: **H. Pfeiffer** + Pneumococcus 17 en 18
 Mei 1935: Sputumflora: **H. Pfeiffer** + haemolytische streptococcen (na angina!)
 Juli 1935: Sputumflora: **H. Pfeiffer** + Gram-negatieve diplococcen.
 Juli 1935: Sputumflora: **H. Pfeiffer** + pneumococcus 17 + haemolytische streptococcen.
7. J. v. D. Lipiodolfoto : Smal cilindervormige bronchiëctasieën in beide onderkwabben
 Juli 1932: Sputumflora: **H. Pfeiffer** + Gram-negatieve diplococcen
 Mei 1936: Sputumflora: **H. Pfeiffer** + Streptococcus mucosus haemolyticus

¹⁾ Niet streng bacteriologisch bepaald.

8. Str.	Lipiodolfoto:	: Napvormige bronchiëctasieën in de rechter onderkwab
Februari	1935: Sputumflora:	H. Pfeiffer + Pneumococcus 18 + mengflora
Mei	1936: Sputumflora:	H. Pfeiffer + Pneumococcus III + mengflora

De gevallen in de Tropen waren in het algemeen minder ernstig dan die in Groningen waargenomen. Verscheidene lijders hadden perioden, dat zij weinig of niets opgaven.

We geven vijf voorbeelden. De vet gedrukte data vielen tijdens epidemieën van katarrhale aandoeningen.

1. *Badjoeri* No. 3551

Juni	1928	Acute (?) bronchitis. Vochtige rhonchi in de Rechter onderkwab en bovenkwab ook in de Linker onderkwab. Geen koorts. <i>Sputum</i> : veel, etterig. <i>Flora</i> : H. Pfeiffer en Gram-negatieve diplococcen.
Juli	1928	Een dag koorts (40°). Oorzaak onbekend. In de Rechter onderkwab steeds vochtige rhonchi. <i>Sputum</i> : veel, etterig. <i>Flora</i> : H. Pfeiffer; avirulente pneumococcen.
September	1928	Observatie. Steeds vochtige rhonchi. Geen koorts. <i>Sputum</i> : spaarzaam, etterig. <i>Flora</i> : H. Pfeiffer.
Mei	1929	Observatie. Vochtige rhonchi in de Rechter onderkwab. Geen koorts. <i>Sputum</i> : etterig. <i>Flora</i> : H. Pfeiffer.
November	1930	Hoest meer dan vroeger. Steeds vochtige rhonchi in de rechter onderkwab. <i>Thoraxfoto</i> : geen longhaarden. Versterkte teekening in het linker en rechter onderveld. Zoowel links als rechts onder waarschijnlijk bronchiëctasieën <i>Sputum</i> : veel en etterig. <i>Flora</i> : H. Pfeiffer.
Juli	1931	Observatie. Vochtige rhonchi in Rechter onderkwab en middenkwab. <i>Sputum</i> : etterig. <i>Flora</i> : H. Pfeiffer. Enkele Gram-negatieve diplococcen.

2. *Bedjo* No. 3552

- September 1929** Acute bronchitis.
Vochtige rhonchi in beide onderkwabben. Lichte koorts.
Sputum: spaarzaam, etterig.
Flora: **H. Pfeiffer** en Gram-negatieve diplococcen.
- Mei 1930** Pneumococcenpneumonie in de rechter onderkwab (X-foto).
Sputum: etterig.
Flora: pneumococcen type I. Op H. Pfeiffer niet meer in het bijzonder onderzocht.
- September 1930** Bronchitis met koorts.
Vochtige rhonchi in beide onderkwabben.
Thoraxfoto: geen longhaarden, Foto te week voor goede beoordeeling.
Sputum: veel, etterig.
Flora: **H. Pfeiffer**.
- April 1931** Bronchitis in de Rechter onder- en bovenkwab.
Hooge koorts (niet continu).
Sputum: etterig.
Flora: geen aantekeningen.

- Juli 1931** Observatie.
Geen vochtige rhonchi in de longen.
In de rechter onderkwab enkele droge rhonchi.
Sputum: etterig.
Flora: **H. Pfeiffer**. Gram-negatieve diplococcen.

3. *Lebar*

- Februari 1927** Chronische nephritis. Albuminurie 12‰. Gering oedeem aan de beenen en in het gezicht.
Systolische bloeddruk 150. Droge rhonchi in beide longen.
Sputum: geen.
- September 1929** Acute broncho-bronchiolitis in beide longen.
Fijne vochtige rhonchi in alle kwabben. Sterke dyspnoe.
Sputum: overvloedig, etterig.
Flora: **H. Pfeiffer**. Cultures mislukt (2 maal).
- Juli 1930** Observatie.
Vochtige rhonchi in beide onderkwabben.
Sputum: spaarzaam etterig.
Flora: geen micro-organismen zichtbaar. Geen cultuur.
- December 1930** Observatie.
Bloeddruk 180 systolisch. Albuminurie 14‰.
Thoraxfoto: geen longhaarden, versterkte tekening in het rechter onderveld.
Sputum: spaarzaam, etterig.
Flora: geen micro-organismen zichtbaar. Geen cultuur.

- Januari 1931 Necrotiseerende phlegmone aan den linker voetrug.
Acute exacerbatie van de chronische bronchitis.
Thoraxfoto: geen longhaarden.
Sputum: veel, etterig.
Flora: **H. Pfeiffer** (cultuur).
4. *Pawirodimedjo* No. 5691.
- Juni 1929 Observatie.
Fijne vochtige rhonchi in de linker onderkwab.
Sputum: niet onderzocht.
- September 1929 Broncho-bronchiolitis acuta (?).
In beide onderkwabben talrijke fijne vochtige rhonchi.
Sputum: veel, etterig.
Flora: talrijke Gram-negatieve staafjes van het uiterlijk van **H. Pfeiffer** (geen cultuur).
- December 1929 Vochtige rhonchi in beide onderkwabben.
In *sputum*: **H. Pfeiffer** (cultuur). Spaarzame Gram-negatieve diplococcen.
- Februari 1930 Haemoptoë.
In *sputum* geen tuberkelbacillen. Op **H. Pfeiffer** niet gelet.
Thoraxfoto: waarschijnlijk oud tuberculeus haardje in den linker longtop.
- Juni 1930 Observatie.
In *sputum*: geen tuberkelbacillen.
Thoraxfoto: haardje in den linker top even groot als in Februari. Versterkte tekening in het rechter onderveld.
- November 1930 Observatie.
Vochtige rhonchi in beide onderkwabben.
Sputum: etterig.
Flora: Talrijke **H. Pfeiffer**. Geen tuberkelbacillen.
- Februari 1931 Observatie.
Steeds vochtige rhonchi in beide onderkwabben.
Sputum: etterig.
Flora: talrijke **H. Pfeiffer**.
- Juli 1931 Observatie.
In het etterige *sputum* een zuivere kweek van **H. Pfeiffer**.
5. *Mali* No. 3541
- November 1928 Acute (?) bronchitis.
Veel vochtige rhonchi, voornamelijk hoorbaar in de linker onderkwab.
Geen koorts in het hospitaal.
Sputum: overvloedig, etterig.
Flora: reincultuur van **H. Pfeiffer**.

- | | | |
|----------|------|--|
| April | 1929 | Observatie.
Vochtige rhonchi uitsluitend in de Linker onderkwab.
Geen sputum! |
| Mei | 1929 | Als voren.
<i>Geen</i> sputum! |
| Januari | 1930 | Als voren.
Iets etterig sputum. Geen micro-organismen in de prae-
paraten.
<i>Geen</i> cultuur. |
| December | 1930 | Steeds vochtige rhonchi in de linker onderkwab. |
| April | 1931 | Observatie.
Vochtige rhonchi in de linker onderkwab.
Iets etterig sputum.
<i>Flora</i> : veel kleine Gram-negatieve cocco-bacteriën. Geen
cultuur.
<i>Thoraxfoto</i> : een paar speldeknoopgroote verkalkte (tubercu-
leuze) haardjes in de rechter bovenkwab. |

HOOFDSTUK VII.

H. PFEIFFER IN SPUTA VAN LIJDERS AAN PNEUMOCOCCENPNEUMONIE.

In den loop van het onderzoek heeft het ons getroffen dat lijders aan croupieuze pneumonie nogal eens etterig sputum opgaven naast het typische sputum rufum. Eerst na geruimen tijd is het ons duidelijk geworden, dat dergelijk etterig sputum dikwijls een andere microbiële flora bevat dan het pneumonische. Voor de klinische beoordeeling is de bacteriologische analyse van het sputum in dergelijke gevallen van belang.

Het pneumonische sputum rubiginosum.

Voor de beoordeeling van de uitkomsten van het bacteriologische onderzoek van pneumonisch sputum moet men altijd bedenken, dat dit zeer kleverig is en daardoor altijd innig verbonden is met speeksel en pharynxelementen. Het schoonwasschen van pneumonisch sputum (rubiginosum) is daardoor zeer lastig en in praeparaten ervan ziet men dan ook vaak nog mondepitheliën met mondflora. Het gevolg daarvan is, dat in cultures soms een mengflora wordt gevonden, waarin, als ze talrijk genoeg in het sputum aanwezig zijn, de pneumococcus overweegt.

Het vinden van H. Pfeiffer naast pneumococcen in typisch pneumonisch sputum is naar onze ervaring zeldzaam. We hebben het tot dusverre twee maal in Groningen en zes maal bij lijders in de Tropen gezien. De pneumonische verschijnselen waren in deze gevallen onmiskenbaar.

Fig. 38 toont een microfoto van een praeparaat van sputum rufum, dat naast pneumococcen van het type I, tevens H. Pfeiffer bevat. Het betrof een patient met lobaire pneumonie, die steeds leucocyten-arm sputum rufum opgaf. De pneumococcen zijn op de foto herkenbaar aan de, door specifiek immuuniserum gezwollen, kapsel (NEUFELD). H. Pfeiffer doet zich op de foto meerendeels voor in den vorm van zwak gekleurde staafjes.

We hebben nooit een pneumonisch sputum rufum gezien, dat uitsluitend H. Pfeiffer bevatte. Mocht iets dergelijks voorkomen, dan zal men zeer strenge criteria voor het vaststellen van het ontbreken van pneumococcen moeten eischen.

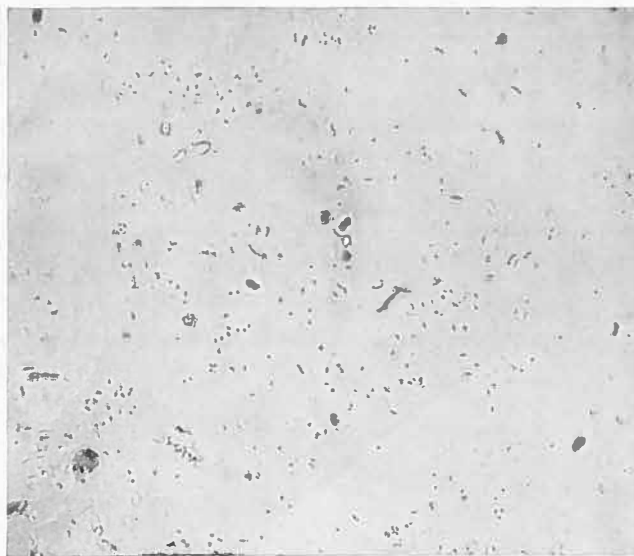


Fig. 38. Neufeld-praeparaat van sputum rubiginosum:
Pneumococcus type I naast H. Pfeiffer.

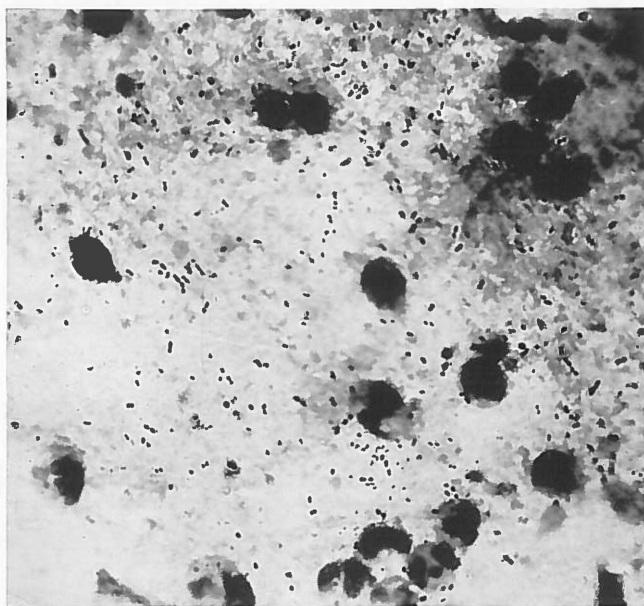


Fig. 39. H. Pfeiffer en pneumococcus type I in het sputum bij
croupeuze pneumonie met empyeem naast chronische
etterige bronchitis.



Het slijm-etterige sputum bij lijders aan pneumococcenpneumonie en de bacteriële flora daarin.

We hebben niet regelmatig bij al onze lijders aan croupeuze pneumonie het sputum in het verloop der ziekte onderzocht. Het onderzoek van het etterige sputum bij croupeuze pneumonie heeft ons voorloopig dan ook slechts een oriënteerend inzicht gegeven in de bacteriologische flora, die men daarin kan vinden.

Etterig sputum wordt door vele lijders aan pneumonie eerst later in het verloop der ziekte opgegeven. Het sputum kan geelgroen gekleurd zijn, doch is ook vaak meer grijs-gelig van tint. De hoeveelheid is gewoonlijk gering, doch soms vrij groot. Het etterige sputum kan slechts pneumococcen bevatten, zooals wij herhaaldelijk hebben kunnen vaststellen. In dergelijke gevallen moet men aannemen, dat het sputum uit den ontstekingshaard zelf afkomstig is, als men hetzelfde type pneumococcus erin vindt, als in het sputum rubiginosum, of (en) in het bloed.

We hebben reeds gezegd, (blz. 69) dat wij tot dusverre slechts één lijder hebben waargenomen, waarbij eerst een acute etterige bronchitis bestond, waarbij zich na twee dagen een pneumococcenpneumonie aansloot. In dit geval bevatte het etterige sputum aanvankelijk *H. Pfeiffer* naast pneumococcen. Het pneumonische sputum, dat de patient opgaf, bevatte geen micro-organismen, ook geen pneumococcen (contrôle met muisenting, intra-peritoneaal). Het type der pneumococcen werd niet bepaald (waarneming in de Tropen).

Wordt etterig sputum naast pneumonisch sputum opgegeven, dan zou men twee typen van gevallen kunnen onderscheiden, al naar het pneumonische proces vergezeld is door een, klinisch herkenbare, etterige bronchitis of niet. Het is niet eenvoudig, om naast de pneumonie klinisch een (etterige) bronchitis te herkennen. In de long, waarin de pneumonie gezeteld is, is dit uit den aard der zaak niet mogelijk. In de andere long kan men soms de aanwezigheid van een etterige bronchitis vaststellen. Röntgencontrôle is daarbij echter onmisbaar. Het spreekt vanzelf, dat men in dergelijke gevallen een diagnose „bronchitis” niet mag maken op het hooren van droge rhonchi. Deze zijn zeer vaak voortgeleide geruischen uit trachea of bronchi, als zich daarin (taai) slijm bevindt. Talrijke vochtige rhonchi in de niet ontstoken long mogen eerst tot het bestaan van een bronchitis aldaar doen besluiten. Dergelijke gevallen zijn echter zeldzaam.

Wij hebben geen patienten gezien, met een duidelijk herkenbare etterige bronchitis, die naast het etterige sputum tevens pneumonisch sputum opgaven.

De meeste kans heeft men de combinatie: pneumonie en etterige bronchitis aan te treffen bij lijders aan chronische etterige bronchitis. We zagen daarvan vijf voorbeelden tot dusverre.

1. De etterige bronchitis was bij één lijder gecompliceerd door rotting van het sputum en de pneumonie was gangraeneus. In het etterige sputum, dat deze patient opgaf, bevonden zich massa's *H. Pfeiffer*

naast pneumococcen (type II), benevens een anaërobe flora (ook spirochaeten en fusiforme bacteriën). —

2. Een tweede patiente kwam ter opneming, toen zich reeds een pneumococcenempyeem (type I) had ontwikkeld in de linker thoraxhelft. In de rechter onderkwab bestond een uitgebreide bronchitis met veel vochtige rhonchi (contrôle met Röntgenfoto). De patiente gaf slechts etterig sputum op, waarin we massa's pneumococcen (type I), H. Pfeiffer en ook veel micrococcus catarrhalis vonden, (fig. 39). De patiente gaf aan, reeds jaren te hoesten en op te geven: mogelijk was hier dus reeds een chronische etterige bronchitis aanwezig.

Herhaald sputumonderzoek gaf steeds dezelfde flora.

5 weken na opname, toen nog een restempyeem bestond, waren in het etterige sputum geen pneumococcen van het type I aan te toonen, wel daarentegen veel H. Pfeiffer samen met haemolytische streptococcen. Een week later vonden we slechts H. Pfeiffer. In het geöpereerde restempyeem bevonden zich uitsluitend pneumococcen van het type I.

3. Een derde lijder kwam ter opneming met een empyeem links en een bronchitis in de rechter onderkwab. In het empyeem vonden we pneumococcen van type I, daarentegen in den opgegeven slijm etter H. Pfeiffer samen met pneumococcen van het type 19. Het is hier waarschijnlijk, dat de slijm etter uit de rechter onderkwab stamde, daar het pneumococcentype een ander was, dan dat wat gevonden was in het linkszijdige empyeem. De patient had echter vóór de opneming pneumonische verschijnselen in de linker long vertoond, zooals de huisarts ons schreef. Geheel zeker is daarom de diagnose etterige bronchitis zonder meer hier dus niet.

- 4 en 5. Bij den vierden en vijfden lijder vonden we in het overvloedige etterige sputum pneumococcen (resp. type 5 en type 7) naast massa's H. Pfeiffer. Beiden hadden een bovenkwabspneumonie samen met chronische etterige bronchitis met bronchiëctasieën in beide onderkwabben.

We hebben tot dusverre twee lijders gezien, één in de Tropen en één in Groningen, die een pneumonie hadden in een bovenkwab naast een acute bronchitis in beide onderkwabben en die steeds etterig sputum opgaven, doch nooit sputum rubiginosum. De pneumonie was bij deze lijders niet uitgebreid en gaf slechts plaatselijk in de bovenkwabben verschijnselen van consolidatie van longweefsel.

De patient in Groningen kon zorgvuldiger waargenomen worden dan die in Simau. De ziektegeschiedenis van dezen lijder laten we in het kort volgen:

H. M. 48 jaar, Geneesk. Kliniek Groningen 26-5 — 1-7-'36. De patient was vóór de opneming 14 dagen ziek geweest met koorts, hoofdpijn en sterke vermoeidheid en slapeloosheid. De huisarts, collega WARTENA, stelde de diagnose op influenza.

Er was toen ook reeds een bronchitis in beide longen. Bij opneming werd een pneumonisch infiltraat in de rechter bovenkwab en vochtige rhonchi in beide onderkwabben gevonden. De Röntgenfoto gaf een infiltraat in de rechter bovenkwab te zien, dat echter geen intensieve schaduw gaf. In het linker onderveld was een vlekkelig-streepvormige verdichting te zien en hoge stand van den linker diaphragmakoepeel, wel zeker door partiële atelektase van de linker onderkwab teweeggebracht. De temperatuur was hoog (om de 40°). In het bloed bestond een sterke neutrophiele leucocytose met ontbreken van eosinophile leucocyten en een sterke linksverschuiving van het kernbeeld der neutrophielen met toxische granula. De patient gaf steeds groengeel, slijmletterig sputum op. Steeds vonden we pneumococcen van het type 5, H. Pfeiffer en micro-coccus catarrhalis. De bloedcultuur was negatief. De temperatuur begon den 6den dag na opneming (20sten ziektedag) lytisch te dalen en de patiënt verliet later geheel hersteld de kliniek. De bronchitis in de onderkwabben was toen ook genezen.

Zooals reeds boven vermeld is, zagen we in de Tropen een lijder, waarbij we eerst na afloop der pneumonie zeer waarschijnlijk een etterige bronchitis zagen ontstaan. Gelegenheid voor het maken van een X-foto ontbrak. Het geval verliep als volgt:

Wongsomartono, Soendanees No. 3996. Mijnbouw Mij. Simau. Mei-Aug. '29. Croupuze pneumonie in de rechter onderkwab Temperatuurcurve fig. 40. Hooge continuë koorts, gedurende 7 dagen, daarna lytische daling tot den norm. Icterus met bilirubinurie en positieve directe diazo-reactie in het bloedserum den 4den ziektedag.

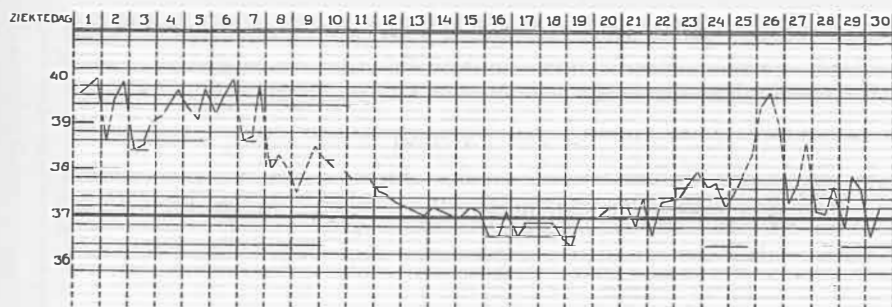


Fig. 40. Pneumonia crouposa gevolgd door acute etterige bronchitis in dezelfde kwab.

Sputum, 2den ziektedag: sputum rufum met talrijke pneumococcen (muis-enting). Het type werd niet bepaald.

Cultuur: talrijke pneumococcen en matig talrijke koloniën van H. Pfeiffer. 6den ziektedag: sputum groen, slijm-etterig. Het wemelde van H. Pfeiffer (geen kweek).

Na de lytische temperatuurdaling bleef de patiënt 11 dagen koortsvrij. In de rechter onderkwab was verzwakt vesiculair ademen te hooren met enkele knappende geruischen, echter geen vochtige rhonchi.

Vervolgens kreeg de patient weer koorts en hij begon veel groen, slijm-etterig

sputum op te geven. De koorts bereikte den vierden dag 39°.8 en daalde toen lytisch in drie dagen tot de norm. Het aantal leucocyten bedroeg den vierden koortsdag 12600, het aantal eosinophiele leucocyten 150 per m.M³. (telkamer-kleuring).

In de rechter onderkwab waren toen veel vochtige, niet klinkende rhonchi hoorbaar, er was daar geen demping of bronchiaal ademen.

Sputum: 3den koortsdag: groen, slijmetterig, het wemelde van Gram-negatieve cocco-bacteriën. Een muis, subcutaan geënt, stierf aan pneumococcensepsis.

Den 4den ziektedag gaven drie praeparaten van het etterige sputum alle hetzelfde beeld: talloze Gram-negatieve cocco-bacteriën; 3 muizen, subcutaan met 3 verschillende sputumporties geënt, stierven geen van allen.

De cultures van alle sputumporties op Levinthalagar bleven negatief.

Collega KIRSCHNER, die een praeparaat van het sputum zag, verklaarde het beeld typisch voor H. Pfeiffer. De patient hield maandenlang vochtige rhonchi in de rechter onderkwab, doch genas tenslotte volledig.

Een X-foto der longen, een jaar later gemaakt, gaf geen afwijkingen te zien. —

Hoewel hier het absolute bewijs niet geleverd is, is het hier zeer waarschijnlijk, dat na de pneumonie uitsluitend een etterige bronchitis in de rechter onderkwab bestaan heeft, zonder pneumonisch infiltraat. De temperatuur, het bloedbeeld, de physische verschijnselen in de rechter onderkwab en het sputum, dat den vierden ziektedag zelfs vrij van virulente pneumococci werd gevonden, steunen deze diagnose. Belangwekkend is, dat H. Pfeiffer reeds bij den aanvang van de pneumonie uit het pneumonische sputum gekweekt konden worden. —

Veel vaker zagen we, dat lijders aan pneumococcenpneumonie, behalve sputum rufum, ook slijmetterig sputum opgaven, zonder dat clinisch, tijdens, of na afloop van het pneumonische proces een etterige bronchitis was vast te stellen (fig. 41). We zullen eerst later de clinische beteekenis van dit feit kunnen bespreken.

In de Tropen hebben we 14 van deze lijders nauwkeuriger gevolgd. In Groningen zagen we etterig sputum met H. Pfeiffer bij 7 lijders van de 24, die wij nauwkeurig konden onderzoeken. Geen dezer 7 lijders overleed, zoodat we dusverre geen postmortaal bacteriologisch onderzoek konden verrichten.

We geven van bovengenoemde gevallen ter verduidelijking nog een paar voorbeelden. Drie ervan zijn reeds beschreven op bladz. 56, naar aanleiding van de vondst van H. Cohen-Pittman in de sputa.

Darmini, Soendanees No. 3525; Mijnbouw Mij. Simau. Juli-Aug. 1928.

Pneumonie van de rechter bovenkwab door pneumococcus type II. Acht dagen koorts tot 40°.3. Ook geringe coryza. Leucocyten 19700 per m.M³. Geen eosinophiele leucocyten (telkamer-kleuring).

2den ziektedag: sputum 's morgens groen (slijmetterig); microscopisch: pneumococci en spaarzame zeer kleine Gram-negatieve staafjes; geen cultuur.

Sputum 's middags: Typisch sputum rubiginosum. Daarin pneumococcus type II (Dr. KIRSCHNER, Bandoeng). Geen cultuur op H. Pfeiffer.

5den ziektedag: sputum groen, slijmetterig.

7den ziektedag: sputum groen, slijmetterig, massa's bacteriën van PFEIFFER (cultuur), naast enkele pneumococcen. Leucocyten 13000 per m.M³, eosinophile leucocyten 300 per m.M³. Temperatuur begint lytisch te dalen. Uitsluitend pneumonische symptomen in de rechter bovenkwab. Geen vochtige rhonchi in andere kwabben.

Samhoedi, Soendanees No. 5333; Mijnbouw Mij. Simau; Januari-Febr. '30. Croupeuze pneumonie door pneumococcen (wrsch. X-type) in de rechter onderkwab en later in de linker onderkwab. Opname 4den ziektedag.

Hooge continua (40.1°). Leucocyten 18000 per m.M³. Eosinophile leucocyten 0 (telkamerkleuring). Dilatatio cordis met extra-systolie. Geen stuwing.

Röntgenfoto 4den ziektedag: pneumonische haard in de craniale helft van de rechter onderkwab. Dilatatio cordis.

4den ziektedag: sputum licht groen getint: microscopisch uitsluitend veel Gram-negatieve kleine staafjes, geen cultuur.

5den ziektedag: sputum ten deele etterig, ten deele pneumonisch. Etterig sputum: mengflora, ook pneumococcen; in het pneumonische sputum alleen pneumococcen (X-type; Dr. KIRSCHNER).

Hoewel hier geen kweek is aangelegd, is de diagnose H. Pfeiffer op grond van het microscopische beeld zoo goed als zeker.

HOOFDSTUK VIII.

H. PFEIFFER IN HET SPUTUM VAN LIJDERS AAN HAARDPNEUMONIEËN.

Wij waren niet in de gelegenheid jonge kinderen met haardpneumonie klinisch te onderzoeken.

Een paar opmerkingen van algemeenen aard mogen voorafgaan.

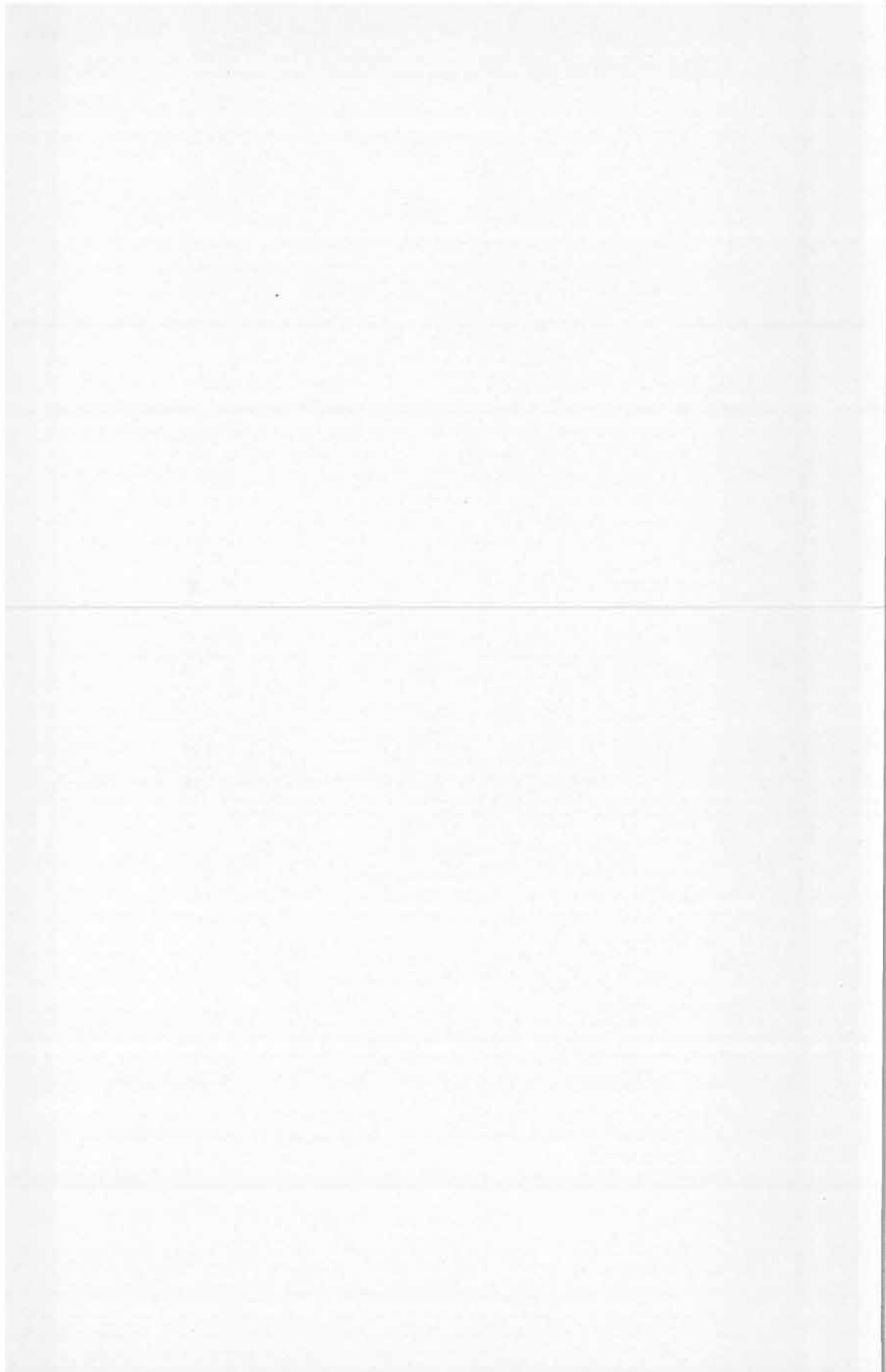
Het is niet eenvoudig klinisch het beeld van de broncho-pneumonie, resp. bronchogene-haardpneumonie te omschrijven. Ongetwijfeld bestaat in de praktijk ten opzichte van deze ziektebeelden veel verwarring en het komt ons voor, dat zelfs de patholoog-anatoom zich op dit terrein nog vaak onbevredigd moet voelen, wat betreft de in-deeling en de verklaring der pathogenese der waargenomen ziektebeelden (zie hierover TENDELOO).

De kliniek dankt haar kennis omtrent de haardpneumonieën bijna uitsluitend aan de pathologische anatomie. Belangrijk zijn de studies van TENDELOO over de pathogenese en het verloop dezer aandoening in zijn bekend werk over de longziekten (1931).

Terecht zegt TENDELOO, dat we onderscheid moeten maken tusschen de haardpneumonieën, die zich „aansluiten” bij een „zelfstandige” (primaire) broncho-bronchiolitis en die, welke ontstaan (in aansluiting aan broncho-bronchiolitis) bij influenza, mazelen, kinkhoest, diphtherie en andere infectieziekten.

In hoeverre het bestaan van een „primaire” broncho-bronchiolitis mag worden aangenomen, daarover later. TENDELOO overweegt dit ook nader. In ieder geval stellen we vast, dat de pathologische anatomie de katarrhale (etterige) slijmvliesontsteking der bronchi en bronchioli beschouwt als behoorend bij het beeld der (typische) „bronchogene” haardpneumonieën.

Het woord broncho-pneumonie eischt toelichting en analyse. In gesprekken met patholoog-anatomen en vooral uit de studies van TENDELOO hebben we begrepen, dat de patholoog-anatoom onder broncho-pneumonie „alle haardvormige longontstekingen verstaat, die ontstaan door „voortplanting” van een infectieuze ontsteking van bronchi en bronchiolen, die zich of dwars door den wand op het peribronchiale longweefsel, of als endobronchi(oli)tis op de alveolairgangen en longblaasjes voortplant, hierin „afdaalt”. Zoo is voor den patholoog-anatoom broncho-bronchiolitis met (eventueel collaterale) (long)-ontsteking broncho-pneumonie, *al is deze nog zoo klein*. Voor den patholoog-anatoom is het woord broncho-pneumonie dus een morphologisch begrip, dat beteekent het gelijktijdig bestaan van bronchi(oli)tis en pneumonie. Hij denkt zich echter de pneumonie in deze



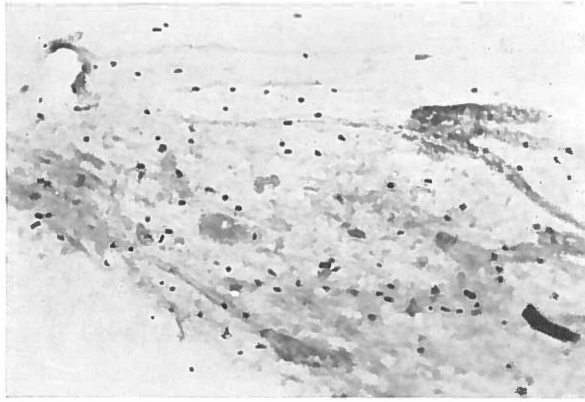


Fig. 41. H. Cohen-Pittman (subtype *e*) naast pneumococcus type I in etterig sputum bij pneumonia crouposa.

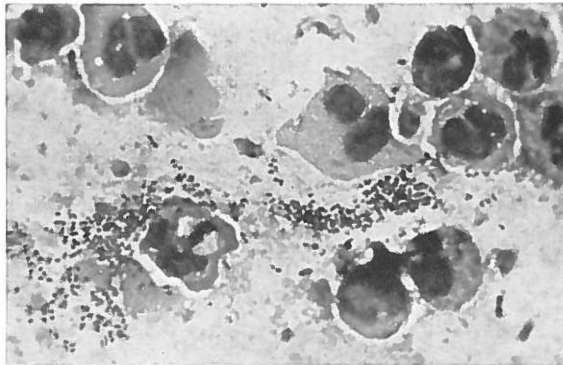


Fig. 42. H. Pfeiffer en pneumococcus type III in het etterige sputum bij broncho-pneumonie.

gevallen ook bronchogeen in haar ontstaan, door voortplanting (ook collaterale) of afdaling der infectieuze endobronchi(oli)tis (slik- en andere aspiratie-pneumonieën laten we hier verder buiten beschouwing). Het woord broncho-pneumonie houdt voor hem dus tevens een pathogenetisch begrip in.

In de kliniek zal men in het algemeen bij „typische” broncho-pneumonieën verschijnselen van (etterige) bronchi(oli)tis, dus van capillaire bronchitis naast „pneumonische” symptomen aantreffen. Ook al vindt men deze laatste niet, dan is het toch vaak een gewoonte geworden, om bij het hooren van veel fijne vochtige rhonchi bij een acuut zieke, die etterig sputum opgeeft, dat geen tuberkelbacillen bevat, kortweg van broncho-pneumonie te spreken. Omgekeerd spreken de meeste artsen ook van broncho-pneumonie bij het vaststellen van een kleine haardvormige pneumonie, zonder dat er duidelijke physische verschijnselen zijn van een (etterige) bronchitis. Vele chirurgen spreken in het algemeen van post-operatieve broncho-pneumonie bij het vaststellen van koorts samen met vochtige rhonchi in de longen met infiltratieverschijnselen, optredende na operatief ingrijpen. Daar de patholoog ook de geringste ontsteking van long-alveolen om een ontstoken bronchiolus broncho-pneumonie noemt („miliaire” broncho-pneumonie), spreekt het vanzelf, dat in de kliniek dit woord het meest in gebruik genomen is, hoewel men in vele gevallen op grond der klinische verschijnselen met veel meer recht zou moeten spreken van broncho-bronchiolitis of capillaire bronchitis.

De bacteriologie heeft tot op heden nog weinig bijgedragen tot een betere pathogenetische analyse van broncho-pneumonische processen. Voorzoover wij zien, ligt hier thans een nieuw onderzoekerrein voor den clinicus open, dank zij de huidige ontwikkeling van de bacteriologie der luchtwegparasieten. Men zal voorloopig goed doen, bij het wetenschappelijk klinisch-bacteriologisch-(anatomisch) onderzoek ieder geval van broncho-pneumonie afzonderlijk te beschouwen.

Ons eigen onderzoek bij broncho-pneumonieën is tot dusverre beperkt gebleven. Bij menschen in de kracht van hun leven is de aandoening vrij zeldzaam en mogelijk in de meeste gevallen een gevolg van een voorafgaande influenza-infectie. Bij bejaarde lieden ziet men de aandoening echter veel vaker.

In het hoofdstuk bronchi(oli)tis hebben we verscheidene ziektegevallen vermeld, waarbij anderen zeker zonder meer van broncho-pneumonie zouden hebben gesproken. Het bronchi(oli)tische karakter dezer ziekteprocessen stond bij deze lijdens echter sterk op den voorgrond. Clinisch zijn de z.g. miliaire broncho-pneumonieën van den patholoog-anatoom niet van bronchiolitiden te onderscheiden. Wij hebben echter de overtuiging, dat men goed doet bij bovenvermelde lijdens slechts van broncho-bronchiolitis te spreken, als men de autotische contrôle mist. Natuurlijk moet men overwegen, dat het voor de diagnose broncho-bronchiolitis niet noodig is, dat het klinische beeld van de „catarrhe suffoquante” volledig aanwezig is. De ernst van het klinische beeld hangt slechts af van de uitbreiding en intensiteit van de capillaire bronchitis.

We hebben verder bacteriologisch enkele cadaverlongen onderzocht, zonder dat wij de desbetreffende lijders zelf klinisch hadden waargenomen. We ondervonden hierbij steeds alle hulp en voorlichting van Prof. DEELMAN, Prof. VOS en Dr. BEHR.

Tenslotte volgden we een aantal patienten met postoperatieve longcomplicaties op de chirurgische afdeeling van Prof. MICHAEL en de otologische afdeeling van Prof. BENJAMINS.

Bij het bacteriologische onderzoek van lijders aan broncho-pneumonieën is het noodzakelijk, dat men gebruik maakt van de moderne pneumococcendiagnostiek.

We beginnen met de lijders, waarvan we de autopsische contrôle bezitten.

1. Mej. P. 60 jaar. Geneeskundige Cliniek Groningen 1—29 Dec. '32.

De patiente kwam ernstig ziek ter opneming. Reeds een jaar sukkelde zij aan anaemie en zwakte. Enkele weken te voren had zij koorts gekregen en was begonnen te hoesten; daar zij niet beterde, werd zij in de kliniek opgenomen.

Objectief vonden wij bij de patiente, behalve verschijnselen van een haardpneumonie en bronchitis, een steatorrhoe en een hyperchrome anaemie.

In de geheele rechter onderkwab waren talrijke vochtige rhonchi hoorbaar, caudaal klinkend. Caudaal was de percussietoon iets verkort. Bronchiaal ademen hoorden we niet. In de linker onderkwab waren geheel caudaal paravertebraal vochtige rhonchi hoorbaar. De bovenkwabben der longen waren vrij van afwijkingen.

De patiente gaf veel slijmetterig sputum op, dat ook bij herhaald onderzoek geen tuberkelbacillen bevatte, doch waarin steeds massa's bacteriën van PFEIFFER samen met pneumococcen type III werden gevonden (fig. 42). In de cultures op Levinthalagar kwamen ook een gering aantal kolonies van Gram-negatieve diplococcen op.

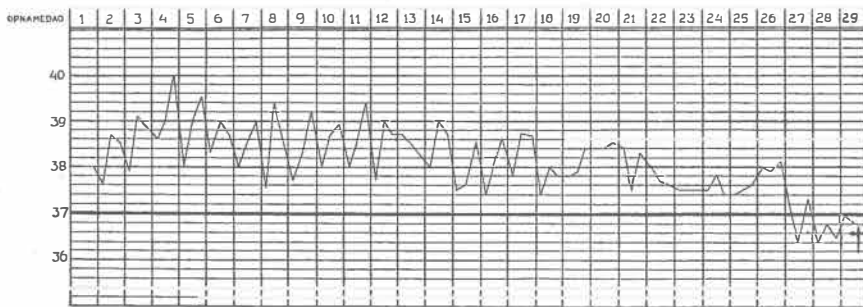
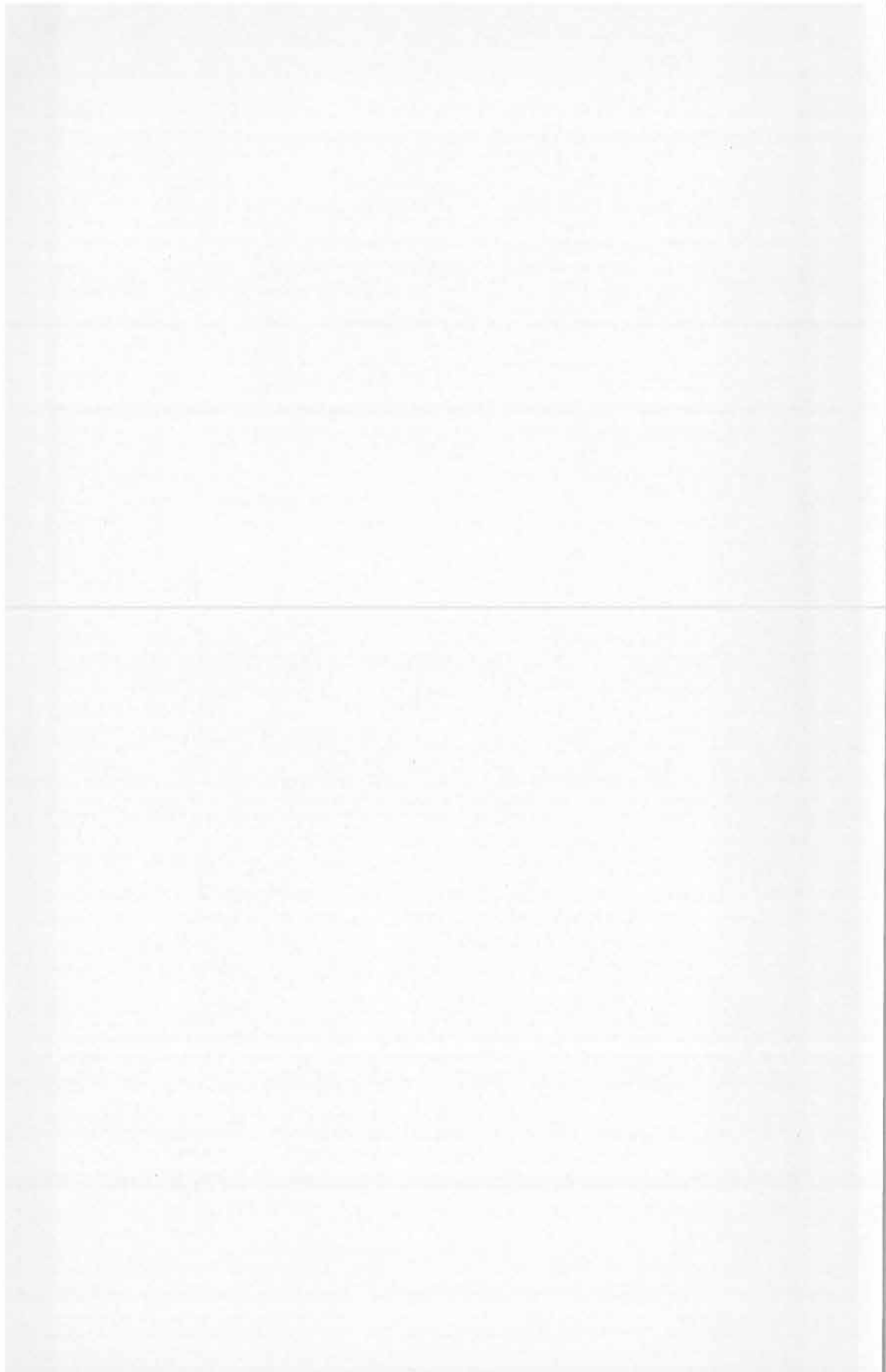


Fig. 44. Acute broncho-pneumonie.

De X-foto's van de patiente geven in de rechter long een fijne vlekking te zien in midden- en onderveld (fig. 43). Caudaal neemt de vlekking in intensiteit toe en er bestaat aldaar een „haardvormige” verdichting. Links bestaat geen duidelijke pneumonische infiltratie.



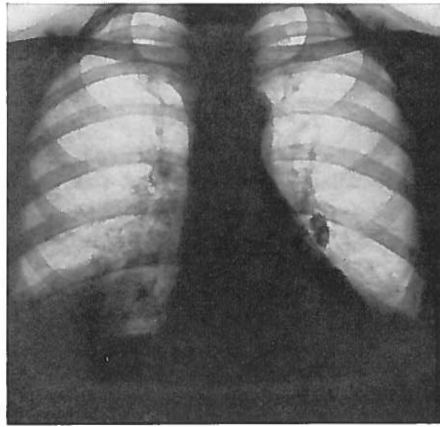


Fig. 43. Broncho-pneumonie in beide onderkwabben. Groote haard in de rechter onderkwab caudaal.

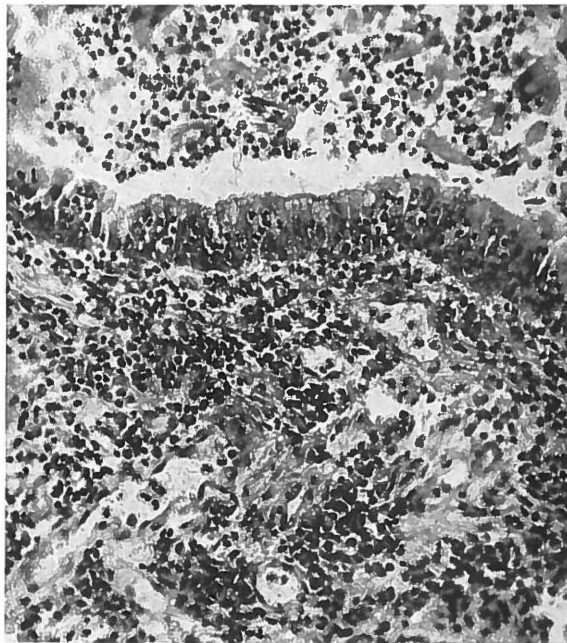


Fig. 45. Coupe door den wand van een kleine bronchus van patiente P. Het cylinderepitheel is doorspekt met leucocyten. De submucosa en muscularis daarentegen met lymphocyten en plasmacellen. In het lumen leucocyten en epitheel.

Voor het koortsverloop zie fig. 44. Den 15den dag na opneming waren bij de patiënte duidelijke infiltratieverschijnselen in de linker onderkwab aanwezig (bronchiaal-ademen met klinkende vochtige rhonchi). X-foto's gaven infiltratie te zien in de linker onderkwab. De Röntgenologisch zichtbare infiltratie in de rechter onderkwab verdween later geleidelijk geheel. Het sputum bleef slijmmetterig en bevatte steeds dezelfde flora. Het leucocytenbeeld was als volgt: Bij opneming totaal leucocyten: 8750 per m.M.³, eosinofielen afwezig; staafkernige cellen 22%; segmentkernige cellen 55%; lymphocyten 11%; monocyten 12%.

Den 13den dag was het totaal aantal leucocyten 6200 per m.M.³. De leucocyten toonden sterke „toxische” korreling.

De patiënte overleed den 29sten dag na opneming, met verschijnselen van insufficiëntia cordis met leverstuwung en cardiaal oedeem.

Aan het *obductieverslag* ontleenen wij het volgende:

Behalve de longafwijkingen vond men een dilatatio cordis (links en rechts) samen met een cirrhosis hepatis van het type van LAENNEC.

Longen. Op de doorsnede is het luchtgehalte meerendeels normaal. De longvoelt sponsachtig aan. Uit de bronchi komt bij druk dik vloeibare etter, zoowel uit de grootere als uit de middelgrote en allerkleinste. In de beide bovenkwabben is er wat meer slijm bij den etter. Alleen in de linker onderkwab bevindt zich een klein, geïnfilteerd gebied, waaruit bij druk sereus, troebel vocht komt. Het slijmvlies der bronchi is over het algemeen bleek. De vaten zijn gaaf.

Microscopie: Onderkwabben. Rechter long. Bronchioli en bronchi. Alle bronchioli en bronchi zijn acuut ontstoken. Het epitheel is overal goed behouden. Het lumen is gevuld met leucocyten en afgestooten epitheelcellen. In het epitheel ziet men veel leucocyten, eveneens er onder. Er is hyperaemie van mucosa en submucosa. In de submucosa, de spierbundels en het bindweefsel daar omheen is een van plaats tot plaats verschillend dichte infiltratie van lymphocyten en plasmacellen. Soms vormen deze een, aan den omtrek van de bronchiolus evenwijdige, infiltratie (fig. 45).

Alveolen. Nergens is acute ontsteking (meer) te zien. De meeste alveolen bevatten lucht. De schotten zijn meerendeels verdikt en bevatten enkele leucocyten, lymphocyten en plasmacellen.

Daarnaast zijn kleine velden, waar de alveolaire structuur verdwenen is. Men ziet vele afgestooten alveolair epitheliën, jonge fibroblasten, lymphocyten en plasmacellen. Leucocyten zijn hier zeer spaarzaam. Waarschijnlijk zijn deze velden atelectatisch longweefsel, samen met interstitieele chronische ontsteking.

In alle overige coupes vinden we hetzelfde beeld als boven beschreven, behoudens dat in één der coupes resten van leucocytaire infiltraat in de alveolen is te zien.

Een coupe van het infiltraat in de linker onderkwab werd niet gemaakt.

Bacteriologie der longen.

Praeparaten van den pus, gedrukt uit kleine bronchi van de rechter onderkwab bevatten alleen H. Pfeiffer.

De cultuur eruit was sterk positief naast matig talrijke kolonies van Gram-negatieve diplococci.

Streng cultureel onderzocht op pneumococci werd deze slijmmetter niet.

In den slijmmetter uit de linker onderkwabsbronchi hebben we talrijke H. Pfeiffer (cultuur) naast pneumococci gevonden. In het kleine geïnfilteerde gebied in de

linker onderkwab vonden we spaarzame bacteriën van PFEIFFER en evenzoo weinig pneumococcen in cultuur.

Epidemiologie: Hiervan kunnen we slechts zeggen, dat het ziektegeval zich voordeed anderhalve maand voor het uitbreken van influenza in de kazerne te Groningen.

2. Patient K. v. O. Man 72 jaar. Geneeskundige Cliniek Groningen. 9—23 Maart '35.

De patient werd opgenomen met een broncho-pneumonie, die sinds 3 dagen bestond. Hij was een potator.

We vonden in de rechter onderkwab een verkorte percussietoon (caudaal) met talrijke klinkende vochtige rhonchi. In de linker long waren geen afwijkingen vast te stellen. Er bestond een leucocytose van 16000 leucocyten. Het sputum was bij binnenkomst pneumonisch (roestbruin en taai). Microscopisch bevatte het alleen pneumococcen (type III). In de cultures kwamen tevens enkele kolonies op van haemolytische streptococcen.

Twee dagen later werd etterig sputum opgegeven met een weinig bloed vermengd, dat zeer veel H. Pfeiffer bevatte, naast pneumococcen van het type III. De X-foto van dien dag gaf een kleine vlekke teekening te zien in het midden- en onderveld van de rechter long, vooral mediaan naast de hartschaduw. Den vijfden dag na opneming waren ook veel vochtige rhonchi in de linker onderkwab hoorbaar, doch geen alveolair crepiteren. Het sputum bleef slijmterig en bevatte bij herhaald onderzoek een flora, bestaande uit H. Pfeiffer en pneumococcus III.

Den 14den dag na opneming werd de patient plotseling zieker en de polsfrequentie steeg. Hij klaagde toen over erge pijn in de linker zijde. We hoorden en voelden aldaar 's avonds zeer luid pleura-wrijven naast de harddemping. De patient overleed in den nacht daarop.

Aan het *obductieverslag* ontleenen we het volgende:

Longen: Op de pleurae van de onderkwabben bevindt zich fibrine en links onder zijn ook puntvormige bloedinkjes. Verder is er fibrine op de pleura interlobularis van de linker long. Overigens zijn de pleurae glad. De consistentie der onderkwabben is verhoogd. Evenzoo die der caudale deelen der boven- en middenkwab. Verder zijn de bovenkwabben soepel en hebben normale consistentie. Op het sneevlak der onderkwabben ziet men groote en kleine grauwege tot grauwoode haardjes, korrelig van oppervlak, waaruit bij druk troebel vocht komt. In sommige partijen zijn deze haardjes geconflueerd. In de linker onderkwab bevindt zich een versche fibrineuse haard, zoo groot als een vuist. Het sneevlak der bovenkwabben is glad en rood, heeft een normale breekbaarheid. De bronchiën der onderkwabben hebben een rood geïnjiceerd slijmvlies, bedekt met troebel, slijmerig exsudaat. Het valt op, dat de bronchiën daar vrij wijd zijn. Aan de vaten geen bijzonderheden.

Microscopie: in beide onderkwabben het beeld van een bronchopneumonie, n.l. naast etterige bronchiolitis, haardsgewijs exsudatie in de alveolen; van plaats tot plaats van exsudatie-componenten wat wisselend. Ook in het interstitieele weefsel exsudatie. Opvallend zijn, zoowel in het alveolaire exsudaat, alsook in het interstitieele weefsel, het hier en daar vrij veelvuldig voorkomen van plasmacellen.

Bacteriologie der longen:

Slijmter uit de bronchioli werd niet onderzocht. Uit de rechter onderkwab

hebben we pneumococcen III naast H. Pfeiffer gekweekt. Uit het versche fibrineuze infiltraat in de linker onderkwab kweekten we uitsluitend pneumococcus type 19 (de cultuurplaat was dicht bezaaid met kolonies na bestrijken met één öse longvocht).

Epidemiologie: De ziekte deed zich voor in een tijd, met veel katarrhale aandoeningen der luchtwegen (Maart 1935).

3. Patient P. 76 jaar. Geneeskundige Cliniek Groningen. 16—19 December 1936.

De patient werd in somnolenten toestand opgenomen. Een anamnese was niet verkrijgbaar. Er werd gevonden een pneumonisch infiltraat in de rechter bovenkwab met veel fijne en middelgrootblazige vochtige rhonchi in de linker onderkwab en minder talrijke vochtige rhonchi in de rechter onderkwab. De temp. was 39° en de pols 80 per minuut. Het aantal leucocyten bedroeg 8400 per m.M³. Het leucocytenbeeld toonde een sterke linksverschuiving met toxische korreling. Het sputum was sterk etterig. Cultures eruit gaven: H. Pfeiffer, pneumococcus III en pneumococcus II.

De Röntgenfoto liet zien een infiltraat (diffuze schaduw) in de rechter bovenkwab met een fijn gevlekte teekening in het linker onderveld. Het rechter midden- en onderveld toonde eveneens klein-vlekkige schaduwen, doch verder uiteen staande, dan in het linker onderveld. De trachea was iets verplaatst naar rechts en de aorta verbreed.

De patient ging snel achteruit en overleed na 4 dagen.

Aan het *obductieverslag* ontleenen we het volgende:

Linker long: De pleura van de onderkwab is hier en daar met fibrine bedekt. Het luchtgehalte van den top en den voorsten rand is duidelijk vermeerderd. De alveolen zijn hier te groot en te duidelijk zichtbaar. De onderkwab heeft een verminderd luchtgehalte. Op het sneevlak zien we in de onderkwab zeer talrijke, grillig gevormde, iets promineerende, korrelige, gele of grijze of donkerroode brokkelige haardjes van een speldeknop tot bijna een cent groot, waaruit bij druk troebel, bloederig of etterig niet schuimend vocht te voorschijn komt. Vaak zijn in het centrum van deze haardjes bronchusdoorsneden te zien, die verwijd zijn en een zeer donkerrood slijmvlies bezitten. De bovenkwab heeft een glad sneevlak, is bij druk compressibel; er komt nogal wat schuimend vocht te voorschijn. De bronchiën zijn diffuus verwijd en gemakkelijk open te knippen tot vlak onder de pleura. Het slijmvlies is zeer donkerrood, er in is een dwarse streepjesteekening zichtbaar.

Rechter long: De bovenkwab voelt vast aan. De voorste rand is sterk lucht-houdend, de onderkwab heeft een normaal luchtgehalte. Op sneevlak ziet men in den top grijszwart, vast, stralig weefsel; dergelijke stralige weefselhaarden bevinden zich eveneens in de rechter bovenkwab meer naar beneden (oude tuberculose). Daartusschen bevindt zich glazig glad longweefsel, waaruit bij druk veel eenigszins troebel vocht te voorschijn komt. De onderkwab heeft grootendeels een glad sneevlak met slechts hier en daar een enkel grijs, korrelig, promineerend haardje. Bronchiën als links.

Microscopie: Rechter bovenkwab (lateraal):

Bronchioli en bronchi: zijn sterk verwijd en ontstoken. Het epitheel is meerendeels afgestooten. Het lumen is overal geheel gevuld met leucocyten. Er is een sterke

hyperaemie van de mucosa en submucosa met groote veneuze capillairen. De submucosa is doorspekt met lymphocyten.

Alveolen: Er is een sterke hyperaemie. Haardsgewijs bevinden zich kleine groepen alveolen geheel gevuld met leucocyten. Om deze haarden ziet men kleine alveolengroepen met fibrine, afgestooten alveolaire epitheliën en spaarzame leucocyten gevuld, veel alveolen bevatten sereus vocht. Hier en daar zijn kleine velden met atelektase. De overige alveolen bevatten geen exsudaat.

Rechter onderkwab: Er bestaat hier geen ontsteking in de getroffen bronchi en bronchioli. Enkele alveolengroepen bevatten wat sereus vocht met enkele leucocyten en afgestooten alveolair epitheel.

Linker onderkwab (caudaal lateraal).

Bronchi- en Bronchioli: deze vertoonen hetzelfde beeld als de rechter bovenkwab.

Alveolen: Er is een sterke hyperaemie. Haardsgewijs ziet men groote alveolen groepen gevuld met leucocyten. In de middelste gedeelten van de leucocytaire infiltraten is het weefsel en exsudaat op sommige plaatsen necrotisch. Gedeeltelijk sluiten zich bij deze groepen alveolen andere aan, gevuld met fibrineus en sereus exsudaat (perifocale ontsteking). Slechts weinig alveolen bevatten lucht.

De bacteriologie post mortem:

Deze is belangwekkend, omdat wij hier voor het eerst door middel van de kapselzwellung volgens NEUFELD de pneumococconverbreiding in de long post mortem konden nagaan. Deze methode, die wij hier niet nader beschrijven ¹⁾, kan postmortaal den onderzoeker in staat stellen pneumococcon met zekerheid te vinden en te typeeren ook daar, waar de cultures negatief blijven. Ook voor den patholoog-anatoom is deze methode dus van veel belang.

Wij hebben in de longen van den desbetreffenden patient het type II niet terug gevonden. Zoowel in de cellig-oedemateus geïnfiltreerde rechter bovenkwab als in de pneumonische hardjes van de linker onderkwab hebben we pneumococcus III in groote hoeveelheden gevonden. De cultures bleven negatief.

In den etter der bronchi van de rechter bovenkwab en linker onderkwab hebben we type III pneumococcon gevonden naast vele Gram-negatieve kleine bacteriën. In den pus van de bronchi van de rechter onderkwab vonden we pneumococcon van een X-type naast Gram-negatieve bacteriën. H. Pfeiffer kwam in cultures uit bronchiënetter niet op, wel een andere niet haemophile Gram-negatieve cocco-bacterie naast enkele kolonies van Friedländer-staafjes. Daar deze beide laatste micro-organismen tijdens het leven niet uit het sputum werden geïsoleerd, is het mogelijk, dat zij postmortaal gewoekerd zijn. —

De volgende waarnemingen betreffen alleen bacteriologisch onderzoek post mortem.

4. P. R. S. man, 47 jaar. Neurologische Cliniek, Groningen.

De patient overleed aan „broncho-pneumonie” na een poging tot suicidium door ophangen. (10-2-'33).

¹⁾ Zie J. MULDER. Over de snelle diagnose van pneumococconinfecties. Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde 1935, blad. 4353.

Hij werd comateus in de Neurologische Cliniek ter opneming gestuurd. Hij kwam den avond van den dag van opneming weer bij. De temperatuur was toen reeds hoog (39°) en bleef de volgende dagen om dit punt schommelen. De pols was frequent (120—140).

Er ontwikkelden zich broncho-pneumonische verschijnselen en de patient overleed na 7 dagen.

De obducent vond diffuse, puntvormige, deels conflueerende hersenbloedingen met een etterige broncho-bronchiolitis en een rechtszijdig sero-cellulair pleura-exsudaat.

We ontleenen aan het *obductie-verslag*:

Aan de *linker long* vallen uitwendig geen bijzonderheden op. De rechter long vertoont aan de voor-, onder- en gedeeltelijk ook aan den achterkant een grijsgeel, ten deele fibrineus, ten deele etterig beslag. Het luchtgehalte van beide longen is verminderd, vooral in de onderkwabben. De consistentie is vooral rechts toegenomen.

Het *sneevlak* is in de beide bovenkwabben behoorlijk glad en fluweelig. Bij druk komt hieruit helder schuimend vocht, behalve uit de bronchiën, waaruit men overal door beide longen heen, dikke, witte etterige proppen kan drukken. Links in de onderkwab (onderin) en rechts in een onderdeel van de middenkwab en de geheele onderkwab vallen grauwe, doffe haardjes op van iets vastere consistentie en verminderd luchtgehalte. Deze haardjes liggen rondom de bronchiën en leveren bij druk troebel, weinig schuimend vocht. De bronchiën hebben een sterk hyperaemisch, dof, met etter bedekt slijmvlies. Aan de vaten geen afwijkingen. De hilusklieren zijn eenigszins gezwollen en week.

Microscopie:

Bronchi en bronchioli: Alle in de coupes zichtbare bronchi- en bronchioli zijn opgevuld met leucocyten. Het epitheel is meerendeels goed behouden. In de epitheelzoom ziet men veel leucocyten (ongeveer als in fig. 43). Onder het epitheel bevinden zich eveneens veel leucocyten. Er is een sterke hyperaemie in de submucosa. Buiten de muscularis ziet men een infiltratie met lymphocyten in het bindweefsel van ongelijke sterkte.

Alveolen: Het alveolaire parenchym is sterk hyperaemisch. In 2 coupes is nergens pneumonie van beteekenis te zien. Hier en daar zijn velden met atelektase. Aan het uiteinde van een met leucocyten gevulde bronchiolus is een kleine groep alveolen met bloed gevuld. Groote groepen alveolen bevatten sereus vocht, dat een netvormige structuur heeft en dat geen leucocyten of erythrocyten bevat, doch slechts hier en daar alveolair-epitheliën.

Slechts op zeer enkele plaatsen ziet men kleine alveolairgroepen met leucocyten gevuld en ook, doch met moeite te vinden, enkele met fibrine.

In de 3e coupe is een klein veld getroffen, waarin fibrineus-cellige pneumonie bestaat. De aangrenzende pleura is eveneens met een fibrinebeslag bekleed.

Bacteriologie der longen: het sero-cellulaire pleuraexsudaat werd niet bacteriologisch onderzocht. In praeparaten van den slijmetter uit bronchioli hebben we massa's Gram-negatieve cocco-bacteriën gevonden. Gram-positieve coccen hebben we niet gezien. In de kweek kwam H. Pfeiffer op, geen pneumococcen. Een streng onderzoek naar afwezigheid van pneumococcen met een cultuur in serumbouillon werd niet verricht.

Toen het ziektegeval zich voordeed heerschte in de provincie Groningen influenza.

Bovenbeschreven ziektegeval is voor ons zeer belangrijk, daar waarschijnlijk de hersenbloedingen hier tot een snellen dood van den lijder hebben bijgedragen en daardoor het longproces in een floride stadium ter studie kon komen.

Het is verder het eenige autoptisch gecontrôleerde geval, waarbij wij in den slijmsetter der bronchioli slechts H. Pfeiffer hebben gevonden. De beschrijving der microscopie is dan ook te vergelijken met gevallen door PFEIFFER, HUBSCHMANN, LEVINthal, KUCZINSKI en WOLFF en MAC CALLUM medegedeeld en waarop we op blz. 166 verder ingaan.

5. Patiente J. M., meisje van $3\frac{1}{2}$ jaar.

Het kindje werd opgenomen in de otologische afdeling van Prof. BENJAMINS wegens een laryngitis subglottica. Er bleek toen een broncho-pneumonisch proces te bestaan. Het kindje had een tijd te voren mazelen gehad. Het bleef drie weken zwaar ziek met hooge remitteerende temperaturen (tot $40^{\circ}.5$ en $40^{\circ}.9$ op sommige dagen) en overleed.

De obductie geschiedde 3 dagen post mortem.

Aan het *obductieverslag* ontleenen we het volgende:

Longen (links en rechts geheel gelijk): Op het sneevlak zijn bijzonder duidelijk, overal door de longen verspreid, meestal gele, iets (doch zeer weinig) boven het sneevlak promineerende hardjes zichtbaar, die van een speldeknoop tot een luciferskop groot zijn. Deze voelen niet vast aan, zijn craniaal in het algemeen kleiner dan caudaal, en maken niet den indruk „kaas” doch dui elijk fibrineus-etterig exsudaat te bevatten. Soms (l. onder) zijn de hardjes nog wat grooter (halve cent) en zijn dan grillig begrensd. Niet zelden valt de ligging rondom bronchustakjes op. In de bronchiën is veel etter en de slijmvliezen zijn sterk gezwollen.

Microscopie:

Er werd een groote overzichtscoupe onderzocht uit de rechter onderkwab.

Bronchi en bronchioli: alle zichtbare bronchi en bronchioli zijn acuut ontstoken en vertoonen de beelden zooals hierboven bij de andere gevallen beschreven. Zeer duidelijk zijn hier ook weer de mantels van lymphocyten infiltratie in de sub-mucosa. In de mucosa ziet men daarentegen een sterke leucocyteninfiltratie.

Alveolen: er zijn slechts weinig met lucht gevulde alveolen. In de eene helft van de coupe treft men meerendeels acute pneumonie met overwegend leucocytaire exsudaat. Sereus vocht ziet men weinig, wel hier en daar fibrine. In de andere helft van de coupe is veel interstitieele proliferatieve ontsteking. De alveolair-structuur is aldaar zoo goed als geheel verdwenen, waarschijnlijk meerendeels door ontsteking. Merkwaardig zijn hier beelden, die aan een bronchiolitis obliterans doen denken. Proppen jong bindweefsel woekeren waarschijnlijk in de bronchioli (fig. 46). Het zijn dezelfde beelden, die door HÜBSCHMANN ¹⁾ zijn beschreven bij ziektegevallen van subacute broncho-bronchiolitis met de vondst van talrijke haemoglobino-phiele bacteriën in den etter der bronchi(oli). Wij gaan hier op dit punt niet nader in.

¹⁾ A. HÜBSCHMANN. Influenzaerkrankungen der Lunge. ZIEGLER's Beiträge. 63. 1917.

Bacteriologie post mortem:

Uit den etter der bovenkwabsbronchi(oli) werden H. Pfeiffer en pneumococcen 18 geïsoleerd. In de praeparaten van den etter der onderkwabsbronchi hebben we veel Gram-negatieve cocco-bacteriën en pneumococcen gezien. Cultures gaven echter alleen pneumococcus 18. In het troebele exsudaat uit het longparenchym vonden we cultureel ook pneumococcus 18.

6. P. Sp. kindje van 9 dagen. Kinderkliniek Groningen.

Het kindje overleed na enkele dagen aan een broncho-pneumonie (28-12-'33).

Het *obductieverslag* vermeldt het bestaan van etterige bronchitis en bronchiolitis samen met zeer diffuse, grootendeels cellige pneumonie.

Microscopie:

In alle coupes bevindt zich een uitgebreide pneumonie. Groote groepen alveolen zijn met leucocyten gevuld. Fibrine ziet men niet, evenmin sereus exsudaat. Nergens is necrose. De bronchi en bronchioli zijn goed te herkennen en zijn alle met leucocyten opgevuld. Een sterke acute ontsteking kan men in de wanden der bronchi(oli) niet vaststellen. Het is dus denkbaar, dat de inhoud der bronchioli deels uit het exsudaat der alveoli bestaat, dat door hoesten in de bronchioli is geperst.

Bacteriologie: Uit den slijmletter der bronchioli werden massa's kolonies van H. Pfeiffer gekweekt naast pneumococcen. Een muis subcutaan met etter ingespoten stierf aan pneumococcenepsis. Het type der pneumococcen kon toen niet bepaald worden. H. Pfeiffer werd gebruikt voor een serie dierproeven, vermeld op bladz. 37.

We hebben verder oriënteerend nog 3 gevallen van broncho-pneumonie aan de obductietafel onderzocht en vonden twee maal staphylococcen en een maal pneumococcen met H. Pfeiffer.

Een vierde lijder, die tijdens de jongste influenzaepidemie overleed (Januari 1936), toonde uitgebreide haemorrhagische necrotiseerende broncho-pneumonieën, waaruit voornamelijk staphylococcus aureus gekweekt werd, naast spaarzame hoeveelheden pneumococcen (type 10) en haemolytische streptococcen.

We hebben nog een vijftal patienten met hard-pneumonie gezien, die genazen en waarvan wij beschikken over het klinische verloop, de X-foto der longen en het bacteriologische sputumonderzoek. We vatten de gegevens van deze lijders als volgt samen.

1. Slamet. Inlander, ± 45 jaar. 15—31-1-1929.

Hardpneumonie in de caudale gedeelten van de rechter bovenkwab.

4 dagen koorts in het hospitaal.

Leucocyten 14600. Eosinophile leucocyten 50 per m.M³.

Longfoto: Hardvormige verdichting in de caudale gedeelten van de rechter bovenkwab, grenzend aan de interlobair lijn.

Sputum: Slijmletterig. Veel H. Pfeiffer; veel pneumococcen (X-type). Later alleen H. Pfeiffer in een praeparaat en cultuur.

2. St. man, 65 jaar. Diabetes mellitus. 27-2—15-4-1935.

Hardpneumonie in de rechter onderkwab.

Intermitterende en remitterende koorts (2 perioden).

Longfoto: Sterk vlekkelijke en streperige verdichting in het rechter onderveld.

Sputum: Slijmetterig. Veel pneumococci type II en H. Pfeiffer.

3. B. vrouw, 72 jaar. 10-1—8-3-1937. Influenza-epidemie noordelijke Provinciën. Diabetes mellitus.

Haardpneumonieën in beide onderkwabben.

Gedurende 3 weken onregelmatige remitterende temperaturen tot 39°.

Leucocyten 8100. Geen eosinophile cellen, sterke linksverschuiving.

Longfoto: sterke vlekking der beide ondervelden.

Sputum: slijmetterig. Veel pneumococci type III en H. Pfeiffer.

4. Sm. vrouw, 26 jaar. 15-1—23-2-1937. Influenza-epidemie noordelijke Provinciën.

Multipel haardpneumonieën in boven- en onderkwabben. Groote bronchiectasieën in alle kwabben.

Hooge intermitterende en remitterende temperaturen tot 39° 8. Worden in 3 weken geleidelijk lager.

Leucocyten: 13500. Geen eosinophile leucocyten, matig sterke linksverschuiving.

Longfoto: Sterke en grove ringteekening in de geheele linker en rechter long. Daarnaast multipel grootere infiltratiehaarden in beide longen, zoowel in de boven- als ondervelden, het meest uitgebreid in de laatste.

Sputum: Overvloedig, slijmetterig, niet foetide. Veel pneumococci (X-type: 6) en H. Pfeiffer.

5. W. vrouw, 27 jaar. 27-12-'36—15-1-1937. Influenza-epidemie noordelijke Provinciën.

Haardpneumonie in de Rechter onderkwab; crepiteren en kleine vochtige rhonchi geheel caudaal, paravertebraal in de rechter onderkwab. Temperatuur 3 dagen om de 40°. Kritische daling. Leucocyten 7300. Geen eosinophile leucocyten, sterke linksverschuiving.

Longfoto: Geen afwijkingen.

Waarschijnlijk is de haard verborgen achter den diaphragmakoepeel.

Sputum: slijmetterig. Pneumococcus II en H. Pfeiffer.

4 dagen later: alleen H. Pfeiffer; Neufeldpraeparaten met type II-serum: negatief. Cultuur op pneumococci in serumbouillon: negatief.

We stellen naar aanleiding van de bovenbeschreven lijders aan broncho-pneumonie het volgende vast:

- 1) De bovenvermelde door den clinicus en patholoog-anatoom met broncho-pneumonie aangeduide ziekteprocessen der longen bestaan uit:
 - a) Een uitgebreide cellig etterige broncho-bronchiolitis (capillaire bronchitis) en
 - b) haardsgewijze, pneumonische infiltraties van verschillende grootte (soms met atelektase).
- 2) De klinisch-Röntgenologische verschijnselen van „infiltratie” der longen kan in het verloop der ziekte verdwijnen, zoodat zelfs de patholoog-anatoom hiervan macroscopisch niets meer terug vindt,

terwijl de etterige broncho-bronchiolitis in vollen omvang in dezelfde kwab blijft bestaan (Patient P. No. 1).

- 3) Het sputum der lijders, die klinisch waargenomen werden, was slijmetterig, zooals bij bronchitis, doch bij één van hen (K. v. O., tweede ziektegeval) verried het pneumonische sputum rubiginosum in het begin der ziekte het croupeuze karakter van het toen bestaande pneumonische proces (fibrineuze haardpneumonie).
- 4) De bacteriële flora was in 11 van de 15 gevallen gemengd en bestond uit H. Pfeiffer en pneumococcen. In één der gevallen werd uitsluitend H. Pfeiffer gevonden ¹⁾, en in 3 gevallen hoofdzakelijk staphylococcen.
- 5) In het ziektegeval P. R. S. (4), waarbij slechts H. Pfeiffer werd gevonden, ontbraken macroscopisch zichtbare groote longinfiltraten, doch bestond haardsgewijze slechts een geringe pneumonie, naast een uitgebreide capillaire bronchitis.
- 6) In de longinfiltraten in de linker en rechter long bij denzelfden patient met broncho-pneumonie kunnen twee verschillende pneumococcentypen worden aangetroffen (Pat. K. v. O.; No. 2).
- 7) Vier van 15 bovenvermelde ziektegevallen hadden met influenza hoogstwaarschijnlijk niets uit te staan. Zij toonden het gewone „alledaagsche” beeld der broncho-pneumonie.

¹⁾ Het onderzoek op de afwezigheid van pneumococcen was hier slechts oriënteerend.

HOOFDSTUK IX.

H. PFEIFFER BIJ LIJDERS AAN POSTOPERATIEVE LONGCOMPLICATIES.

Dank zij de medewerking van Professor MICHAEL, Professor BENJAMINS en hun assistent-artsen werden we in de gelegenheid gesteld enkele lijdens met post-operatieve longcomplicaties bacteriologisch te bestudeeren.

Dergelijke gevallen zijn voor het hier te behandelen vraagstuk van zeer veel belang. Het is immers bij post-operatieve luchtweginfecties zeer waarschijnlijk, dat van te voren in de naso-pharynx aanwezige „commensalen” parasitaire eigenschappen krijgen door een constellatie van „verzwakkende” factoren. Welke commensalen dit zijn, met andere woorden, welke commensale parasieten (VAN LOGHEM) van den mensch bij voorkeur (post operatieve) luchtweginfecties veroorzaken leert de bacteriologische analyse bij dergelijke lijdens. Dat hier infecties met filtrabele vira mede een rol zouden kunnen spelen is mogelijk, doch niet waarschijnlijk.

We hebben 11 lijdens bestudeerd. Geen van hen overleed. De kliniek der ziektegevallen werd door ons slechts oriënteerend gevolgd.

Het volgende is van belang medegedeeld te worden: De koorts trad vaak den dag na de operatie of enkele dagen later op en bereikte meestal een hoogte van 39° 5 tot 40°. De duur er van was in de meeste gevallen 5—7 dagen. Alle patienten gaven (op verzoek) etterig sputum op. Sputum rubiginosum werd niet waargenomen. De physische verschijnselen in de longen waren vochtige rhonchi, zonder of met infiltratieve verschijnselen.

De infiltratieve symptomen vonden we, behoudens in één geval, caudaal paravertebraal in een der onderkwabben en bestonden in hoofdzaak uit een verkorte percussietoon samen met bronchiaal ademen.

De interpretatie der infiltratieve longverschijnselen is zeer onzeker. We vermoeden, dat in een belangrijk deel der gevallen atelektase van de caudale paravertebrale longgedeelten mede de oorzaak is der „infiltratieve” physische verschijnselen, als gevolg van de bronchi-(oli)tis, samen met het feit, dat de patienten met laparotomiewonden zeer oppervlakkig en zuiver thoracaal ademen. Geringe secreet-oophoping kan op deze wijze waarschijnlijk tot uitgebreide atelektase leiden. We gaan hier echter niet verder op het vraagstuk der post-operatieve atelektase in.

We vatten de gevallen in een staat samen (bladz. 137). Den laatsten patient daarin hebben we in de kliniek van Professor BENJAMINS gezien. De beide laatste patienten kregen in tegenstelling met de andere geen aether-narcose.

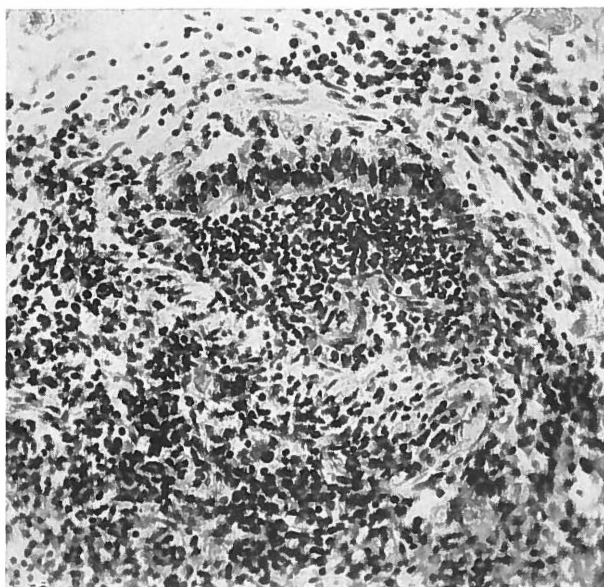


Fig. 46. Coupe door de long van patiente J. M. Gediformeerde bronchiolus, waarschijnlijk door endo-bronchiale woekering van granulatieweefsel (bronchiolitis obliterans).

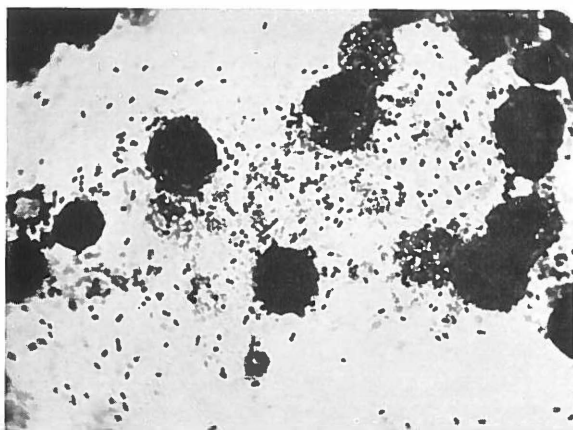


Fig. 47. H. Pfeiffer in het etterige sputum bij bronchopneumonie opgetreden na tonsillectomie.

<i>Naam</i>	<i>Operatie</i>	<i>Bronchitis</i>	<i>Pneumonische verschijnselen</i>	Bacteriële Flora
de Gr.	Appendicitis ac.	Aanwezig	Afwezig	Mengflora: H. Pfeiffer , Streptococcen en andere micro-organismen
J. W.	Appendicitis a.c.	Aanwezig	Afwezig	H. Cohen-Pittman (subtype niet bepaalbaar). Pneumococcus type 17
H. K.	Maagresectie	Aanwezig	Afwezig	H. Pfeiffer . Pneumococcen type 12. Gram-neg. diplo-coccen. Later alleen Gram-neg. diplococcen.
M. Kr.	Hernia incarcer.	Aanwezig	Afwezig	H. Pfeiffer . Pneumococcen type 10
V. d. V.	Appendicitis ac.	?	Linker onderkwab Caudaal paravertebr.	Pneumococcen type 9.
M. J.	Cholelithiasis	?	Rechter onderkwab Caudaal paravertebr.	H. Cohen-Pittman (subtype <i>b.</i>)
E. T.	Maagperforatie	?	Rechter onderkwab Caudaal paravertebr.	Pneumococcen type II. H. Cohen-Pittman (subtype <i>b.</i>)
D.	Maagresectie	Aanwezig (linker onderkwab)	Rechter onderkwab Caudaal paravertebr.	H. Pfeiffer . Pneumococcen type 18
V. d. V.	Buiktrauma (Laparotomie)	?	Rechter onderkwab	H. Pfeiffer . Pneumococcen type 17
W.	Strumectomie (Morb. Basedowi)	?	Linker onderkwab	H. Pfeiffer . Pneumococcen (X-type). Gram-neg diplococcen.
P.	Tonsillectomie	?	Rechter onderkwab	H. Pfeiffer . (fig. 47). Pneumococcentype 29. Spirillen en fusiforme bacteriën.

We zien uit de bovenstaande gegevens, dat in 10 der 11 waargenomen gevallen van post-operatieve longcomplicaties haemophiele bacteriën in de sputa van lijders werden gevonden (fig. 47), meestal samen met pneumococcen (type II en X typen). Het onderzoek van de sputa is in dergelijke gevallen technisch vaak moeilijk. H. Pfeiffer groeit meestal slecht. De pneumococcen zijn weinig virulent voor muizen en kweekmethoden zijn voor het aantoonen er van onmisbaar. Belangwekkend zijn de vondsten van H. Cohen-Pittman.

HOOFDSTUK X.

H. PFEIFFER BIJ ETTERIGE BRONCHITIDES (BRONCHO-PNEUMONIEËN) VAN LIJDERS AAN INFECTIEZIEKTEN (BEHALVE „INFLUENZA”) EN PNEUMOCOCCENPNEUMONIE.

Hoewel het aantal door ons onderzochte lijders met bronchitis, resp. broncho-pneumonie, die zich secundair voegen bij infectieziekten (met uitzondering der lijders aan influenza en pneumococcen-pneumonie) zeer gering is, is het toch de moeite waard ze hier te vermelden, daar we bij de meeste van hen H. Pfeiffer in de etterige sputa aantreffen. Belangwekkend is verder, dat dergelijke secundaire etterige bronchitiden soms zonder koorts verlopen. Men bemerkt ze dan uitsluitend, doordat de lijders beginnen te hoesten en daarbij slijm-etterig sputum opgeven. Andere keeren is het onmogelijk uit te maken, of de koorts bij de primaire infectieziekte behoort, of tot de complicerende bronchitis, resp. broncho-pneumonie.

Het volgende staatje geeft een overzicht:

Sumatraansche leptospirose	Tracheo-bronchitis	H. Pfeiffer. Pneumococcen (X-type) Gram-neg. diplococcen
Sumatraansche leptospirose	Tracheo-bronchitis	H. Pfeiffer. Gram-neg. diplococcen.
Hooggelegen appendiculair infiltraat	Pneumonische verschijnselen rechter onderkwab, caudaal, paravertebraal (atelektase?)	H. Pfeiffer Pneumococcus type 30
Sepsis (?)	Broncho-Bronchiolitis in beide longen, geen infiltraat in de longen (X-foto)	H. Pfeiffer Pneumococcus type 30
Typhus	„Broncho-pneumonie”	H. Pfeiffer. Pneumococcen Gram-neg. diplococcen
Colitis ulcerosa	Bronchitis beide longen	H. Pfeiffer Haemol. Streptococcen
Mazelen (obductie) (zie ook bladz. 132)	Broncho-bronchiolitis in alle kwabben met haard-pneumonieën en atelektase	H. Pfeiffer. samen met Pneumococcus type 18 uit de bovenkwabs-bronchi(oli); in de pneumonische infiltraten pneumococcus type 18

Apoplexie (geen coma)	Bronchitis	H. Pfeiffer
Pernicieuse anaemie	Bronchitis	H. Pfeiffer. Streptococcen.
Cirrhosis hepatis	Chronische bronchitis	H. Pfeiffer
Acuut rheuma met pericarditis	Bronchitis Broncho-pneumonie?	Pneumococcus type 22, later Streptococcus haemolyticus
Scarlatina	Broncho-pneumonie	Streptococcus-haemolyticus
Scarlatina	Broncho-pneumonie? Bronchitis	Streptococcus-haemolyticus

HOOFDSTUK XI.

H. PFEIFFER IN HET SPUTUM VAN LIJDERS AAN LONGTUBERCULOSE.

Het was ons reeds in de Tropen opgevallen, dat sputa van lijders aan longtuberculose na zorgvuldig wasschen meestal in de praeparaten slechts tuberkelbacillen te zien gaven. Tijdens epidemieën van katarrhale aandoeningen hebben wij verscheidene malen door het vinden van een schijnbaar steriel sputum, tijdig aan de mogelijkheid van het bestaan van longtuberculose gedacht. Deze waarneming doet denken aan die bij het onderzoek van urine, waarin zich etter bevindt. Ook daar zal men, indien men naast de leucocyten geen „coli” flora vindt, onmiddellijk aan een tuberculeuse besmetting denken.

Denzelfden indruk kregen we in Groningen bij het geven van een laboratoriumcursus in sputumonderzoek. In de meeste praeparaten van tuberculeus sputum ziet men alleen tuberkelbacillen, slechts bij uitzondering vindt men daarnaast een coccenflora, die dan gewoonlijk spaarzaam is.

Een exact bacteriologisch onderzoek van een groot aantal sputa van tuberculoselijdens hebben wij nog niet kunnen verrichten.

We hebben alleen sputa onderzocht, als deze tuberkelbacillen bevatten met de kleuring van ZIEHL-NEELSEN.

In de Tropen vonden we bij een oriënteerend onderzoek cultureel in 4 van de 6 onderzochte sputa H. Pfeiffer. In de praeparaten waren deze niet opgevallen en de kolonies waren in 2 gevallen slechts zeer spaarzaam in aantal.

In Groningen hebben we 13 sputa onderzocht. We vonden de volgende feiten:

- 3 sputa bevatten H. Pfeiffer;
- 1 sputum vergroenende streptococcen;
- 1 sputum pneumococcen (type 30);
- 3 sputa een mengflora en
- 5 sputa geen of een uiterst spaarzame flora (behalve tuberkelbacillen)

In het boek van CROOKSHANK ¹⁾ zijn de gegevens verzameld voor het vinden van H. Pfeiffer bij tuberculeuzen. Op een totaal van 142 sputa werd deze bacterie door verschillende onderzoekers in 31% der gevallen gevonden.

¹⁾ F. CROOKSHANK. Influenza by Several Authors. 1922.

Wij hebben één lijder gezien, waarbij de tuberculose onmiskenbaar gecompliceerd werd door een chronische etterige bronchitis met bronchiëctasieën.

De ziektegeschiedenis is als volgt:

R., contractarbeider Mijnbouw Mij. Simau. No. 3944, \pm 20 jaar.

De patient maakte in Maart 1928 een acuut infiltratief proces in de rechter bovenkwab door met hoge koorts. In beide onderkwabben waren toen veel kleine vochtige rhonchi hoorbaar, zonder dat hierin infiltratieverschijnselen van het longparenchym waren vast te stellen. Het groene slijmetterige sputum, dat de patient gedurende deze ziekte opgaf, bevatte nooit tuberkelbacillen. Aangenomen werd het bestaan van een pneumonie in de rechter bovenkwab met bronchitis in beide onderkwabben. Op een andere flora dan tuberkelbacillen letten we toen nog niet.

De bronchitis in de beide onderkwabben werd bij dezen lijder chronisch. Mogelijk was ze reeds chronisch voor het acute proces. In December 1928 onderzochten we het sputum voor het eerst bacteriologisch; het bevatte toen zeer veel H. Pfeiffer, naast spaarzame Gram-positieve diplococci.

We volgden dezen lijder tot Mei 1930.

De bronchitis bleef bestaan met acute exacerbaties in Mei '29 en September '29. Tuberkelbacillen werden nooit in het sputum gevonden, ook niet door een Collega-plaatsvervanger, die het geheele proces als tuberculose opvatte. Daarentegen werd in den loop der twee jaren steeds H. Pfeiffer gevonden (soms zuivere kweeken, andere malen samen met Gram-positieve diplococci, wrsch. pneumococci). In Mei 1930 kreeg de patient weer koorts, die chronisch aanwezig bleef. Voor het eerst vonden we toen tuberkelbacillen in het sputum. De Röntgenfoto gaf infiltratie met een caverne in de rechter bovenkwab te zien met waarschijnlijk bronchiëctasieën in de beide onderkwabben. Mogelijk heeft het acute proces in 1928 in de rechter bovenkwab een tuberculeuze aetiologie gehad.

Bij de drie lijders in Groningen, waarbij we H. Pfeiffer naast de tuberkelbacillen in het sputum gevonden hebben, konden we niet met zekerheid een bronchitisch proces naast het tuberculeuze vaststellen. Eén dezer lijders herbergde wel zeker de H. in een caverne. Zij waren n.l. in praeparaten zeer spaarzaam aanwezig en altijd samen te vinden met tuberkelbacillen in een sputum, dat een typisch tuberculeus aspect vertoonde.

WOHLWILL ¹⁾ (1908) vond H. Pfeiffer bij 16 van 73 overleden tuberculose-patienten in cavernen en wel in 12% in zuivere kweek!

Op blz. 179 komen we op deze waarnemingen terug.

¹⁾ F. WOHLWILL. Über Influenzabacillenbefunde im Bronchialbaum. Münch. Med. Wo. 1908. p. 328 (geciteerd uit THOMSON).

HOOFDSTUK XII.

H. PFEIFFER BIJ ASTHMA-LIJDERS.

Nergens is het meer noodig het clinische begrip bronchitis scherp te omschrijven dan bij asthma. Doet men dit niet, dan wordt het bronchitisvraagstuk bij asthma verward.

We kunnen het volgende vaststellen. Bij iederen asthmalijder bestaat gedurende den aanval een secretie van slijm op het bronchiën-slijmvlies, samen met een (geringe) exsudatie van (meerendeels) eosinophile leucocyten. Blijft deze secretie met exsudatie chronisch bestaan, dan spreekt men wel van asthmatische bronchitis of, ook wel van (chronische) eosinophile katarrh (HOFFMAN). Op details en verschillende clinische schakeeringen van deze ziektebeelden gaan we niet in. Een belangrijke vraag is, of dit „asthmatische” sputum een bacteriële flora bevat en zoo ja, welke.

Beëindigd zijn deze onderzoekingen zeker nog niet. Vooral „streptococcen” zijn in dergelijke sputa vaak gevonden, in ons land door HEKMAN ¹⁾. Wij zelf hebben over dit moeilijke bacteriologische vraagstuk voorloopig niet voldoende eigen ervaring kunnen verzamelen. Onze indrukken zijn als volgt:

Sputum van asthmalijdens is vaak enorm kleverig en bijna onmogelijk te reinigen van mondspeeksel. De grootste voorzichtigheid is dan ook geboden bij de beoordeeling der praeparaten en de uitkomsten van het bacteriologische onderzoek ervan. Wij hebben den indruk, dat de „kern” van het sputum van asthma-lijdens meestal steriel is. In de paar gevallen, dat wij een kweek uit dergelijke sputa aanlegden, bevatte het één maal een bepaalde bacteriële flora (pneumococcen, type 11). Een geheel ander beeld dan de asthmatische bronchitis geeft de acute of chronische etterige bronchitis bij een lijder, die van huis uit asthma-patient is. Het sputum is hier etterig en bevat meerendeels neutrophiele leucocyten. In de longen hoort men plaatselijk vochtige rhonchi evenals bij de „gewone” acute of chronische etterige bronchitis. Op blz. 99 hebben we een asthmapatiente beschreven, die ter opname kwam met een acute purulente bronchitis. Asthma bestond bij haar reeds jaren.

Wij zagen nog geen lijdens, waarbij wij konden vaststellen, dat asthma volgde na het doormaken van een acute etterige bronchitis. Vele asthmalijdens gaven dit feit echter uitdrukkelijk aan en in de literatuur vindt men dit als iets gewoons vermeld. Of bij dergelijke patienten wel eens van meet af aan bacteriologisch sputumonderzoek is verricht, is ons onbekend.

¹⁾ J. HEKMAN. Nederl. T. v. Geneesk. 66. I. 2139, 2217. 67. II. 2550.

We hebben tot dusverre drie lijders aan asthma gezien, waarbij we tevens een etterige bronchitis vonden. In alle drie gevallen bevatte het sputum veel *H. Pfeiffer*. Gram-positieve coccen vonden we in deze sputa niet. Bij één dezer lijders (Inlander) was de etterige bronchitis chronisch.

Het probleem van de „bronchitis” bij asthma vereischt o.i. een nieuwe klinisch-bacteriologische bewerking.

HOOFDSTUK XIII.

H. PFEIFFER ALS COMMENSAAL IN DE NEUSKEELHOLTE.

In de Tropen hebben wij haemophiele bacteriën bij het onderzoek van de neuskeelholte van 54 Inlanders, 27 maal gevonden. Alle stammen werden in zuivere kweek gebracht en vandaar uit gecontroleerd. Op het voorkomen van haemolytische stammen werd niet gelet, evenmin op de behoefte aan de groeifactoren X en V. Het onderzoek in Indië geschiedde in de maand Augustus 1929, juist een maand voor het optreden van de groote katarrhëndemie nader vermeld op blz. 93.

In Groningen hebben we het niet noodig gevonden het onderzoek te herhalen, daar we mogen aannemen, dat ook hier in Holland een groot percentage der menschen haemophiele bacteriën in de neuskeelholte herbergt. Ook de veelvuldige vondsten van deze bacteriegroep bij lijders aan post-operatieve longcomplicaties bewijzen, dat het dragerschap algemeen moet zijn.

Over dragers van H. Cohen-Pittman is nog weinig bekend. Een dergelijk onderzoek kan echter met behulp van de huidige bacteriologische techniek niet meer moeilijk zijn. Gelegenheid er voor heeft ons tot dusverre ontbroken.

HOOFDSTUK XIV.

H. PFEIFFER BIJ INFLUENZALIJDERS.

We hebben in Januari 1933 een aantal militairen onderzocht gedurende de influenzaepidemie in de kazerne te Groningen. Deze epidemie kwam toen van Engeland in Holland en verspreidde zich snel over Europa. De mortaliteit was gering. In Engeland werd toen het „influenza”-virus op fretten overgebracht.

Van de 20 militairen, die we gezien hebben, had één bronchitis. De meesten toonden slechts een acute naso-pharyngitis. Uit drie kelen legden we een kweek aan: alle drie bevatten haemoglobinophiele bacteriën. De lijder met bronchitis borg deze in het sputum. Later zagen we nog een lijder met bronchitis. Deze had een zuivere kweek van H. Pfeiffer in het sputum en in een vlokje neusslijm.

Gedurende de influenza-epidemie in Januari 1937 zagen we enkele patienten met bronchitis, broncho-bronchiolitis en haardpneumonie. Ze zijn beschreven op blz. 100. Of deze lijders werkelijk aan influenza leden of geleden hadden, bleef onzeker.

HOOFDSTUK XV.

DE LITERATUUR OVER VONDSTEN VAN H. PFEIFFER BIJ ACUTE LUCHTWEGINFECTIES IN HET ALGEMEEN.

In tabel 2 bladz. 16, hebben we in de kolom: „acute en chronische luchtwegaandoeningen, behalve longtuberculose”, de schrijvers genoemd, die mededeelingen gedaan hebben over het vinden van H. Pfeiffer bij luchtweginfecties, die niet onmiddellijk met het woord influenza konden worden aangeduid (tot het jaar 1918). Ongetwijfeld hebben veel meer onderzoekers de bacterie gevonden bij acute en chronische luchtwegaandoeningen, doch de meeste van hen hebben dan zonder meer over influenza resp. chronische influenza gesproken. (PFEIFFER; ORTNER ¹⁾, 1902; ALLEN ²⁾, 1910.)

MEUNIER ³⁾ (Frankrijk) beschreef in 1897 het vinden van de bacterie van PFEIFFER in de longen van aan broncho-pneumonie gestorven kinderen. Hij onderzocht 10 gevallen en vond de bacterie in alle.

De eerste schrijver, die het verband tusschen het vinden van H. Pfeiffer en het klinische beeld der influenza ontkende, is ROSENTHAL ⁴⁾ (Frankrijk) geweest. (Thèse inaugurale 1900). Hij zegt: „Cette microbe ayant été découvert à l'occasion de l'épidémie de grippe se trouve si fréquemment dans les trachéo-broncho-alvéolites, qu'il est un véritable bacterium coli respiratoire.” In 1923 beschrijft hij dan nog eens een geval van „trachéite non grippale à coccobacille de PFEIFFER”, bij een man van 50 jaar, met een goedaardig verloop en in 10 dagen genezende en wijst nogmaals op zijn reeds in 1900 gedane uitspraak. *Hij schrijft echter aan de bacterie geen pathogene betekenis toe.*

BOGGS ⁵⁾ (Amerika) 1905 vond H. Pfeiffer bij acute en chronische katarrhale infecties der luchtwegen.

¹⁾ ORTNER. Die Influenza seit der letzten Pandemie. In E. v. LEYDEN en F. KLEMPERER. Deutsche Klin. Vol. 2. p. 417.

²⁾ ALLEN, l.c., bladz. 34.

³⁾ M. MEUNIER. Bronchopneumonies infantiles chez le bacille de PFEIFFER. Semaine Med. 1897 (THOMSON).

⁴⁾ ROSENTHAL, l.c., bladz. 17.

⁵⁾ BOGGS. Bacteriological observations in some cases of Bronchiectasis. Bull. Johns Hopkins Hosp. Aug. 1905. Geciteerd naar H. VOGT. Jahrbuch f. Kinderheilk. 74. 1911.

LORD ¹⁾ (Amerika) onderzocht in de jaren 1902—1904 alle sputa, die geen tuberkelbacillen bevatte in de polycliniek van het Massachusetts General Hospital te Boston. De patienten leden aan acute en chronische bronchitis. Hij vond in 59% der sputa H. Pfeiffer, in 25% overwegend in aantal. Geen epidemie van influenza heerschte in denzelfden tijd in Boston.

WOLLSTEIN ²⁾ (Amerika) 1906, stelt zich echter weer op het standpunt, dat het vinden der bacterie klinisch influenza beteekent. Zij onderzocht, behalve patientjes met „influenza”, ook die met mazelen, tuberculose, „bronchitis”, emphyseem en broncho-pneumonie. De bacterie werd door haar in de verschillende maanden van het jaar in 7—52% der onderzochte gevallen gevonden. Een bepaalde endemie of epidemie betrof haar onderzoek niet.

WILSON en MILLER ³⁾ (Engeland) 1909, beschrijven een familie-infectie, waarbij 5 kinderen van het gezin achter elkaar broncho-pneumonie kregen, waaraan twee overleden. Uit de longen van een dezer kinderen werd een zuivere kweek van H. Pfeiffer verkregen, die zij als oorzaak aannemen van deze gezins-endemie.

L. HOLT ⁴⁾ (Amerika) 1910, onderzocht de bacteriologie van acute infecties der luchtwegen bij kinderen. Hij sprak bij het vinden van H. Pfeiffer van influenza. M. WOLLSTEIN hielp hem bij dit onderzoek. Hij vond de bacterie niet in den zomer, vaak daarentegen (in 29% der sputa) in den winter. Van de ziektebeelden der longen, waarbij hij de bacterie vond, beschreef hij de volgende bijzonderheden:

1. De pneumonische verschijnselen waren van geringe uitbreiding. Soms bestonden slechts symptomen van bronchitis. De temperaturen waren onregelmatig in het verloop.
2. Er kwamen gevallen voor met exacerbaties en remissies van het ontstekingsproces in de longen.
3. Sommige patientjes gaven het beeld van een recidiveerende pneumonie te zien, gescheiden door intervallen van dagen of weken.
4. De algemeene verschijnselen van ziekzijn waren licht.
5. Hij vond H. Pfeiffer vaker bij longverschijnselen in de caudale longgedeelten dan bij symptomen in de craniale gedeelten.

¹⁾ F. T. LORD. Boston Med. en Surg. Journ. Vol. 147. p. 662. Geciteerd naar G. JONES. Chronic influenza and its relation to neuropathy. Americ. Journal of the Med. Sciences. Febr. 1911.

²⁾ M. WOLLSTEIN. The influenza-bacillus in inflammations of the respiratory tract in infants. Journ. of Exp. med. VIII 1906.

³⁾ F. WILSON en J. MILLER. The influenzabacillus the cause of an epidemic of broncho-pneumonia. Lancet 1909. p. 1661.

⁴⁾ L. HOLT. The bacteriology of acute respiratory infections in children as determined by cultures from the bronchial secretion. Journal Americ. Med. Assoc. 1910. p. 1241.

Op een ruimer standpunt stelt zich reeds EYRE ¹⁾ (Engeland) 1910. Bij 64 lijders aan bronchopneumonie vond hij H. Pfeiffer in 20 gevallen. 52.4% van zijn onderzochte lijders had een monobacteriële flora in het sputum, de rest een mengflora. Pneumococcen, streptococcen en staphylococcen werden dikwijls aangetroffen in zuivere kweek, resp. in 33%, 32% en 10% der onderzochte gevallen.

HASTINGS en NILES ²⁾ (Amerika) 1911. Na vastgesteld te hebben, dat het normale slijmvlies van den bronchiaalboom, zoowel als de long zelf als practisch steriel moeten worden beschouwd, deelen zij mede, dat er een sterke variatie bestaat in de gevonden flora bij acute katarrhale infecties. Ook H. Pfeiffer hebben ze herhaaldelijk gevonden. Hun techniek lijkt ons echter de critiek niet volkomen te kunnen doorstaan.

De belangrijkste publicaties uit de vorige jaren over het vinden van H. Pfeiffer in de alledaagsche pathologie der luchtwegen zijn die van DAVIS (1908) en LUETSCHER (1915).

DAVIS ³⁾ bestudeerde de influenza-epidemie in Chicago van 1905 en 1908. Hij vond in 1905 bij het onderzoek van 17 lijders slechts drie maal H. Pfeiffer en in 1908 bij 24 lijders vier maal. Hij gaf vervolgens een overzicht van de vondsten van de bacterie bij primaire en secundaire luchtweginfecties in het algemeen en vond H. Pfeiffer zeer vaak aanwezig in de sputa. Hij gaf daarvan het volgende overzicht:

Pertussis	89%	H. Pfeiffer
Varicellen	64%	"
Mazelen	56%	"
Lobaire pneumonie	33%	"
Broncho-pneumonie	38%	"
Longtuberculose	60%	"
Cerebro-spinaalmeningitis	30%	"
Influenza 1905	17%	"
Influenza 1908	18%	"
Bij normalen in de neuskeelholte	10%	"

DAVIS sprak van een „common distribution” van de bacterie en zeide, dat zij gewoonlijk gevonden worden bij bronchitis, hetzij primair, hetzij secundair.

Degene, die ongeveer op onze wijze te werk is gegaan, is LUETSCHER ⁴⁾ in Baltimore geweest. Hij publiceerde zijn werk onder

¹⁾ J. EYRE. The bacteriology of bronchopneumonia. Journ. Path. and Bact. Vol. 14, n^o. 2.

²⁾ HASTINGS e. NILES. The bacteriol. of sputum in common non tuberculous inf. of the upper and lower resp. tracts. Journal Exp. Med. XIII. 1911.

³⁾ D. DAVIS. Influenza and Influenzal pneumonia. Arch. of internal Med. 1908. 2.

⁴⁾ J. LUETSCHER. Arch. of Int. Med. 1915. Vol. 16.

den titel: a bacteriological and clinical investigation of the nontuberculous infections of the respiratory tract, with special reference to sputumcultures as a means of diagnosis.

LUETSCHER wees op het feit, dat bacteriologisch sputumonderzoek een zeer verwaarloosd terrein is in de klinische laboratoria. In een „system of medicine” vond hij de uitspraak, dat de bronchi bewoond worden door een „exceedingly varied flora”. Allereerst richtte hij zich tegen deze laatste uitspraak. In 100 cultures, uit de neus genomen, vond hij in 50% geen micro-organismen en in 50% van 1 tot 3 kolonies op de platen. Hij haalde dan THOMAS en HEWLETT aan, die in 1895 aangetoond hadden, dat bacillus prodigiosus in de neus geblazen aldaar zeer snel verdwijnt: na 80 minuten zijn slechts enkele bacillen terug te vinden, na 2 uur geen enkele meer. Trachea, bronchi en longen van cadavers bevatten in de meeste gevallen pneumococcen (DÜRCK 1897), waarschijnlijk agonaal daarin gedrongen door aspiratie. Normale longen van snel gedooide dieren zijn steriel (MÜLLER, 1897). LUETSCHER waschte zijn sputa zeer nauwkeurig, alvorens hij ze in kweek bracht.

In acute gevallen van luchtweginfecties vond hij een uniforme flora in 87%, bij chronische gevallen in 13%. Den pneumococcus vond hij als alleenheerscher bij de pneumonie en in 62.4% bij alle ontstekingsprocessen onder het niveau van de larynx. Bij infectieuze processen in pharynx, middenoor en neussinus vond hij streptococcen in 48.8%. Over H. Pfeiffer vermeldde hij het volgende: In de eerste plaats kwam hij op tegen de meening, dat deze bacterie in de jaren, voorafgaande aan 1915 slechts de rol zou spelen van een saprophyt, die gevonden wordt in bronchiëctasieën en in cavernen. Hij meende daarentegen, dat H. Pfeiffer in het algemeen na den pneumococcus de belangrijkste luchtwegparasiet is. Hij vond de bacterie in 30% van alle „long”-infecties, bij interpandemische influenza. Hieruit blijkt, dat ook LUETSCHER zich nog niet had losgemaakt van de theorie van PFEIFFER. Belangrijk is verder zijn opmerking, dat de gevallen, waarbij hij de bacterie van PFEIFFER vond, gewoonlijk een gunstig verloop hadden, weinig toxische verschijnselen toonden en een relatieve langzame pols hadden.

Hij beschreef verder enkele ziektegevallen uit de practijk, waarbij subacute slepende gevallen van bronchitis voor tuberculose werden gehouden en waarbij een bacteriologisch onderzoek van het sputum door het vinden van talrijke H. Pfeiffer (naast de afwezigheid van tuberkelbacillen) het niet-tuberculeuze karakter van de aandoening duidelijk maakte.

Meer in het bijzonder over gevallen van chronische bronchi(oli)tis met bronchi(ol)ëctasieën bij kinderen hebben VOGT ¹⁾ (1911) en vervolgens ook BRÜCKNER, GAETGHENS en VOGT ²⁾ (1912) belangwekkende klinische en bacteriologische gegevens medegedeeld.

¹⁾ H. VOGT. Chronische Bronchiolektasie. Jahrb. f. Kinderheilk. 74. 1911.

²⁾ BRÜCKNER, GAETGHENS en VOGT. Zur Bakt. der Respirationserkr. im Kindesalter. Jahrb. f. Kinderkr. 76. 1912.

Het viel VOGT op, dat luchtweginfecties met H. Pfeiffer bij kinderen meer dan andere acute luchtweginfecties neiging hadden een chronisch verloop te krijgen.

Bij 14 patientjes met een dergelijke chronische „broncho-pneumonie” heeft hij de bacteriën 12 maal gevonden. Met BRUCKNER en GAEHGTENS ging hij verder op deze waarnemingen in. Zij stelden nogmaals vast, dat bij de secundaire luchtweginfecties bij mazelen, kinkhoest en diphtherie dikwijls H. Pfeiffer wordt gevonden. Verder vonden zij de bacterie bij patientjes met „primaire” broncho-pneumonieën. In een jaar tijd namen zij 80 acute gevallen waar. In 41 daarvan vonden zij H. Pfeiffer in zuivere kweek.

Sommige patientjes genazen niet, doch er volgde een chronisch stadium op de acute broncho-pneumonie, dat zij aanduiden met chronische bronchiolëctasie. Acute exacerbaties van de broncho-pneumonie (bronchiolitis) werden vaak gezien. Zij zeggen verder: „Bei de soeben erwähnten rezidivierenden Broncho-pneumonieën und den chronischen Bronchiolëktasie sind Influenza-bacillen so oft nachzuweisen, dass diese Erkrankungsformen fast als charakteristisch für „Influenza“-Infektionen gelten können.”

Deze schrijvers zijn de eersten, die zich afgevraagd hebben, of de chronische ettering van het bronchiënslijmvlies direct door H. Pfeiffer zou kunnen zijn veroorzaakt en zij meenden daarop een bevestigend antwoord te moeten geven.

BOSSERT en LEICHTENTRITT ¹⁾ sloten zich in 1919 bij hun meening aan, doch stelden zich geheel op het standpunt van PFEIFFER en spraken van chronische influenza.

Ook zij wezen op de moeilijkheden, die bij slepende bronchitiden kunnen rijzen voor de differentiaaldiagnose met tuberculose en beschouwen het vinden van veel H. Pfeiffer in het sputum als van veel belang hiervoor.

Van groote beteekenis voor de interpretatie onzer eigen waarnemingen zijn de studies van Engelsche artsen aan het front in 1916 en 1917, dus twee resp. één jaar voor het uitbreken van de influenzapandemie.

HAMMOND, ROLLAND en SHORE ²⁾ beschreven epidemieën van „purulent” bronchitis bij Engelsche soldaten aan het front, die nogal eens letaal verlieten.

Zij onderscheidten twee typen van gevallen. Het eerste type had het verloop van een lobaire pneumonie met hooge continue temperatuur, sterke dyspnoe en cyanose. Het sputum was etterig bij deze lijders.

Het tweede type toonde een remitteerende temperatuur met een duur van 3 tot 6 weken.

In de longen werden steeds veel vochtige rhonchi gehoord.

Het sputum was sterk purulent. In 18 van 20 onderzochte gevallen

¹⁾ BOSSERT en LEICHTENTRITT. Chronische Lungenerkrankungen bei Kindern infolge Influenza. Deutsch. Med. Wo. 1919. Vol. 47. p. 150.

²⁾ J. HAMMOND, W. ROLLAND en F. SHORE. Purulent Bronchitis. Lancet. 1917. Vol. 2. p. 41.

bevatte het H. Pfeiffer, in 10 gevallen in enorme hoeveelheden, in 3 gevallen in zuivere kweek. In 13 gevallen werden ook pneumococcen gevonden, in 5 gevallen streptococcen, in 5 gevallen micrococcus catarrhalis en in 3 gevallen staphylococcen. De mortaliteit was hoog.

Anatomisch vonden zij emphysemateuze longen; in de bronchi en bronchioli was veel pus aanwezig.

In 32 van de 71 gevallen bestond tevens haard-pneumonie. Microscopisch vonden zij een uitgebreide bronchiolitis purulenta al of niet met haardpneumonie.

Een publicatie over dezelfde soort ziektebeelden beschreven iets later ABRAHAMS, HALLOWS, EYRE en FRENCH¹⁾. Ook zij wezen er op, dat bij vele dergelijke patienten slechts bronchitische symptomen in de caudale longgedeelten werden aangetroffen. Bij lijders, die ter obductie kwamen, vonden zij slechts purulente broncho-bronchiolitis zonder pneumonie. Uitgesneden longstukjes zonken niet. Uit alle bronchi(oli) kon etter worden gedrukt.

Bacteriologisch vonden zij gewoonlijk H. Pfeiffer met pneumococcen. Deze laatste waren zeer weinig virulent voor muizen. Een onderzochte stam van H. Pfeiffer, in de long van een konijn gespoten, doodde het dier na 5 dagen met een empyeem en bacteriaemie.

Vooral de eerstgenoemde schrijvers waren van meening, dat de ziektebeelden onmiddellijk verwekt werden door H. Pfeiffer. Hun waarnemingen doen denken aan de onze in Simau, behoudens de groote mortaliteit en de hoogere frequentie van de vondsten van pneumococcen.

Na de influenzajaren van 1918—'19 maakt een deel der schrijvers zich los van het idee, dat het vinden van influenza-bacteriën het recht geeft klinisch epidemiologisch van influenza te spreken, doch dit standpunt blijft zelfs tot op den huidigen dag een uitzondering.

WOLLSTEIN en SPENCE²⁾ deelde in 1920 nogmaals de resultaten van een bacteriologisch onderzoek mede van acute infectie van de luchtwegen bij kinderen (verzameld in de jaren 1915—1920). H. Pfeiffer werd door hen in 47.7% van het totaal onderzochte gevallen gevonden.

De verdeling van de ziektebeelden was als volgt:

Broncho-pneumonie	:	H. Pfeiffer in	74%
Mazelen	:	" "	60%
Longtuberculose	:	" "	30%
Bronchitis en rhinitis	:	" "	85%
„Colds”	:	" "	55%
In de kelen van zusters	:	" "	59%
In de kelen van gezonde personen	:	" "	10%.

¹⁾ A. ABRAHAMS, N. HALLOWS, J. EYRE en H. FRENCH. Purulent Bronchitis. Lancet. 1917. Vol. 2. p. 377.

²⁾ M. WOLLSTEIN en R. SPENCE. The bacillus of PFEIFFER in inflammations of the respiratory tract in children. Americ. Journ. Dis. childr. Vol. 19. p. 459.

Toch durfden WOLLSTEIN en SPENCE geen zekere conclusie te trekken over de pathogeniteit van de bacterie en zij drukken hun meening over de beteekenis van de bacterie als volgt uit: It seems to grow on any portion of the respiratory mucosa which is congested or inflamed.

SCHOLTMÜLLER heeft naar aanleiding van een voordracht van BRAUER over bronchiëctasieën op het 37e Congres van de Deutsche Gesellschaft für innere Medizin (April '25) op het feit gewezen, dat H. Pfeiffer door hem vaak in de sputa van lijders aan bronchiëctasieën werd aangetroffen en hij meende, dat deze bacterie alleen of in samenwerking met andere micro-organismen de ontsteking met opvolgende bronchiëndiffomatie veroorzaakt.

SCOTT ¹⁾ (1929) heeft vastgesteld, dat: „all will admit, in recent years, at least, that it (H. Pfeiffer) is common and abundant in the sputum in simple bronchitis and broncho-pneumonia.”

G. ELKELES ²⁾ (1931) deelde mede, dat de bacterie zeer vaak gevonden wordt in etterige sputa van lijders aan „diffuse” bronchiëctasieën, waarvan de clinische beelden „die grösste Aehnlichkeit mit der Lungentuberculose ergeben und fast immer dafür gehalten werden, da diese Form der chronischen Influenza sehr wenig bekannt ist”.

De meer speciale literatuur over de vondsten van H. Pfeiffer bij secundaire luchtwegcomplicaties bij mazelen, pertussies en diphtherie zullen we hier niet refereeren. Een overzicht er van hebben we reeds in de tabel 2 vermeld. De vondsten van de bacterie bij lijders aan longtuberculose hebben wij in deze tabel tevens verzameld.

In het kort kunnen we vaststellen, dat bij de compliceerende bronchitiden en bronchiolitiden, resp. broncho-pneumonieën bij mazelen, kinkhoest en diphtherie H. Pfeiffer zeer dikwijls door verschillende onderzoekers is aangetroffen, ook onafhankelijk van het heerschen van een influenza-epidemie of pandemie. DONALDSON heeft in het boek van CROOKSHANK over de influenza (1921) de gegevens over het vinden van de bacterie bij luchtwegcomplicaties bij mazelen samengevat: in ruim 41% van 227 onderzoeken is de bacterie daarbij gevonden.

Bij kinkhoest bedroeg dit getal 74% (van 312 gevallen; CROOKSHANK 1922), en POVITSKY ³⁾ heeft in 1923 medegedeeld, dat zij ze bij de pertussies bijna altijd aanwezig vond in groote hoeveelheden bij het begin van de tweede week der ziekte.

¹⁾ W. M. SCOTT. Geciteerd naar THOMSON.

²⁾ G. ELKELES. Die Bedeutung bakter. Unters. für die ärztl. Praxis: Lungenkrankh. Schw. Mediz. Wo. 1931. n°. 29. p. 677.

³⁾ POVITSKY. Journal of Infect. Dis. 1923. 32. Geciteerd naar WALKER, Journal of Infect. Dis. Vol. 43. 1928.

Op de vondsten van de bacterie bij gevallen van acute en chronische otitis media, sinusettingen en conjunctivitis gaan we hier niet nader in, daar wij hierover geen eigen ervaring bezitten. Eveneens laten we hier de bacterie van KOCH WEEKS, de verwekker van een contagieuze conjunctivitis, rusten.

Overzicht van de vondst van H. Pfeiffer van ons eigen onderzoek gedurende de jaren 1928—1937.

In de volgende tabel hebben we onze vondsten van H. Pfeiffer gedurende de jaren 1928—1937 samengesteld.

TABEL 13.

Totaal der vondsten van H. Pfeiffer in de Tropen en in Holland.

Aard der gevallen	Aantal	H. Pfeiffer gevonden in:
Acute etterige broncho-bronchiolitis	25	100%
Acute etterige bronchitis	111	90%
Acute etterige tracheïtis	77	97%
Chronische etterige bronchitis met bronchiëctasieën	42	96%
Etterige broncho-bronchiolitis samen met cellige of fibrineuze haardpneumonie	14	11 gevallen
Postoperatieve longcomplicaties	11	10 „
„Secundaire” etterige bronchitis, resp. haard- pneumonie (bij andere ziekten opgetreden) ¹⁾	12	9 „
Longtuberculose	19	7 „
Neuskeelholte (Tropen)	54	50%

¹⁾ Uitgezonderd „influenza”-lijders en die met croupeuze pneumonie.

Samenvattend stellen we uit ons materiaal en de gegevens uit de boven aangehaalde literatuur de volgende feiten vast:

1. Het vinden van H. Pfeiffer in etterige sputa is niet altijd gebonden aan een bepaald klinisch epidemiologisch syndroom.
2. Men vindt de bacteriegroep als commensaal in de naso-pharynx bij meer dan de helft der gezonde mensen.
3. De bacterie wordt winter en zomer, zoowel in Europa als in de Tropen, zeer algemeen gevonden in het slijm etterige sputum van lijders aan acute of chronische etterige katarrhale ontstekingen van het luchtwegslijmvlies, die de kliniek van oudsher heeft bestempeld met de namen tracheïtis, bronchitis, broncho-bronchiolitis en broncho-pneumonie.
4. De epidemische influenza speelde in de jaren van ons onderzoek (1928—1937) slechts een geringe rol (groote epidemieën in Europa in den winter van 1928—1929, 1932—1933 en 1936—1937).

HOOFDSTUK XVI.

DE PATHOGENE BETEKENIS VAN H. PFEIFFER VOOR DEN MENSCH.

Het blijkt uit de boven medegedeelde literatuuruitsneden elk oogenblik hoe verwarrend de meeningen zijn, die men in den loop der jaren geuit heeft over de (pathogene) beteekenis van de betreffende bacterie-groep voor den mensch.

Wij meenen echter op grond van de gegevens uit de literatuur en onze eigen waarnemingen, dat het thans mogelijk is de bacterie een meer definitieve plaats te kunnen geven in de pathologie der luchtwegen dan vroeger het geval kon zijn. De volgende vragen willen we daartoe, voor zoover mogelijk, beantwoorden.

1. Is H. Pfeiffer een saprophyt of een parasiet?
2. Is H. Pfeiffer een bepaald micro-organisme, of behoort zij tot een groep van micro-organismen, zooals b.v. de pneumococcentypen behooren tot de groep der pneumococci?
3. Kan de bacterie slechts pathogeen zijn bij de voorafgaande of gelijktijdige inwerking van een ander pathogeen micro-organisme of een filtrabel virus?
4. Wat is het eventueele aangrijpingspunt van de bacterie in het menschelijk lichaam?
5. Welke zijn de klinische ziektebeelden, die H. Pfeiffer veroorzaakt, zoo zij parasitair is in alle ziektegevallen, waarbij men haar vindt?

Vraag 1. Is H. Pfeiffer een saprophyt of een parasiet?

De in vroegere jaren altijd weer aangehaalde „influenza”meningitis mag voor de beantwoording van deze eerste vraag thans niet meer als argument gebruikt worden, daar o.i. vaststaat, dat het type bacteriën bij deze meningitis gevonden een geheel ander is, dan het gewone type PFEIFFER. Uit deze studie blijkt dit overduidelijk.

Indien men een bacterie als parasiet wil bestempelen, dan moet zoo mogelijk aan de door KOCH opgestelde 3 voorwaarden worden voldaan, t.w.:

1. De bacterie moet constant bij een bepaald ziekteproces worden aangetroffen;
2. de bacterie moet uit den ziektehaard in zuivere kweek worden gebracht;
3. met deze zuivere kweek moet hetzelfde ziekteproces bij dieren kunstmatig in hoofdtrekken kunnen worden opgewekt.

De eerste voorwaarde is tot op heden een groot strijdpunt geweest in de literatuur.

We kunnen echter zeggen, dat de uitkomsten van het klinisch-bacteriologisch onderzoek naar de aanwezigheid van H. Pfeiffer door de meeste schrijvers zeer eenzijdig is belicht, doordat men steeds weer zonder meer het influenza-probleem in dit onderzoek heeft betrokken.

Uit de door ons verzamelde gegevens, samen met die door anderen bijeengebracht, blijkt echter opnieuw geheel overtuigend, dat de bacteriegroep *niet altijd bij een bepaald klinisch-epidemiologisch syndroom* wordt aangetroffen, doch dat zij steeds weer wordt gevonden bij een acute of chronische katarrhale etterige ontsteking van het luchtwegslijmvlies, gerekend van de neus af tot en met de bronchioli, en wel betrekkelijk vaak in zuivere kweek. *Hoe zich deze katarrhale ettering klinisch manifesteert doet bij de beantwoording van de hier gestelde vraag niets ter zake, doch het feit, dat er een innig verband bestaat tusschen de aanwezigheid van een acute of chronische etterige slijmvliesontsteking van de luchtwegen en het vinden van deze bacteriegroep is hierbij beslissend, zoodat in dit opzicht aan de eerste voorwaarde van Koch is voldaan.*

Aan de derde voorwaarde is slechts door weinig experimenten voldaan, doch deze lijken ons zoo goed als zeker bewijzend voor de veronderstelling, dat de bacterie, althans sommige stammen, parasitair zijn.

De infectieproeven van Blake en Cecil.

De meest overtuigende dierexperimenten zijn die van BLAKE en CECIL ¹⁾ uit het jaar 1920.

Zij gebruikten een indol-positieven stam, gekweekt uit een empyeem, dat volgde op een „influenza-pneumonie” van een kindje. De stam werd gepasseerd door de peritoneaalholte van 11 muizen en vervolgens door die van 13 apen, alvorens zij infecties der luchtwegen beproefden.

Hun uitkomsten waren als volgt:

Bij 12 apen, in de neus geënt met den passigestam, ontstond een acute katarrhale rhinitis en tracheo-bronchitis met koorts van korten duur (3 tot 5 dagen).

Deze ziekte werd bij drie apen gecompliceerd door een etterige sinusitis en bij drie door een broncho-pneumonie (bronchiolitis met kleine pneumonische peribronchiale infiltraten). H. Pfeiffer werd bij, op het hoogtepunt gedooide dieren, gevonden in de ontstoken luchtwegen, hetzij in zuivere kweek, hetzij samen met micro-organismen, die normaal in de neusholte van apen voorkomen.

10 apen werden intra-tracheaal ingespoten met denzelfden stam. Bij 1 der apen ontstonden geen ziekteverschijnselen. Bij 2 dieren trad een tracheo-bronchitis op zonder symptomen van pneumonie (autopsie). De overige 7 apen vertoonden een etterige broncho-bronchiolitis met haardvormige (broncho)-pneumonie. Bij een

¹⁾ F. BLAKE en R. CECIL. Production in monkeys of an acute respiratory discase resembling influenza by inocul. with bac. infl. Journ. Exp. Med. 1920. Bd. 32.

dezer apen ontstond een bacteriaemie met etterige pericarditis met een zuivere kweek der bacterie in den etter en in het hartebloed.

De broncho-pneumonie was typisch haardvormig en soms rondom een ontstoken bronchiolus gelegen. Haemorrhagieën en oedeem naast cellig exsudaat kenmerkten het microscopische beeld. Ook fibrine werd in sommige alveoli aangetroffen.

De kweekproeven uit neussinus, trachea, bronchi(oli) en longen gaven vaak bacteriën van PFEIFFER in zuivere week, soms daarnaast andere micro-organismen (streptococcen, Gram-negatieve diplococcen). Uit sommige longen was H. Pfeiffer niet weer terug te kweken.

De bijgevoegde micro-foto's gelijken precies op de beelden der gewone alledaagsche acute broncho-bronchiolitis met haardvormige pneumonie bij den mensch, die ook bij influenza kunnen worden aangetroffen.

Het eenige bezwaar, dat o.i. nog tegen de algemeene beteekenis dezer proeven kan worden ingebracht, is de onzekerheid, of de gebruikte stam geen H. Cohen-Pittman is geweest.

Het empyeem door H. Pfeiffer is toch zeldzaam en bekend is reeds, dat H. Cohen-Pittman in empyeemen is aangetroffen (PITTMAN). Het is daarom ook jammer, dat de onderzoekers met den stam geen intralumbale infectie bij apen hebben beproefd. Bekend is, dat apen, die intra-lumbaal geïnfecteerd worden met H. Cohen-Pittman, etterige meningitis met sepsis krijgen. (WOLLSTEIN, 1911.)

Het ware ons inziens dan ook wenschelijk, dat boven beschreven proeven nogmaals herhaald werden met stammen, waarvan vast zou staan, dat zij niet tot de dusver bekende type-specifieke behoorden.

Infectieproeven bij kleinere laboratoriumdieren.

Voor zoover wij weten, is het tot dusverre bij de kleine laboratoriumdieren niet gelukt met H. Pfeiffer etterige bronchitis en broncho-bronchiolitis te verwekken, die men zou kunnen vergelijken met de overeenkomstige processen bij den mensch.

Het is ons evenmin bekend, dat systematische experimenteele infectieproeven verricht zijn met de methode, die daarin bestaat, dat men kleine laboratoriumdieren in narcose cultures laat inhaleeren.

Hier ligt waarschijnlijk nog een belangwekkend terrein voor onderzoek open, evenals dit het geval bleek te zijn bij de experimenteele pneumococceninfecties bij muizen en caviae.

Bij muizen en konijnen kan H. Pfeiffer etterige peritonitis verwekken bij intra-peritoneale inspuiting. Bij subcutane inspuiting ontstaan bij konijnen huidabscessen (zie bladz. 37).

Experimenteele infecties bij menschen.

Het is merkwaardig te zien, welk een verwarring er in de literatuur heerscht bij de interpretatie der experimenteele infecties bij den mensch.

Heeft n.l. een bacterioloog bij vrijwilligers katarrhale infectieverschijnselen opgewekt na het inbrengen van een zuivere kweek van H. Pfeiffer, dan spreekt hij zonder meer van influenza. Anderen deelen mede, dat zij klinici in consult riepen, die dan zonder meer „influenza” diagnostiseerden. Het spreekt vanzelf, dat met een dergelijke diagnose het probleem der influenza-aetiologie niet opgelost wordt, doch dat slechts wordt vastgesteld, dat katarrhale slijmvliesprocessen zich na het inbrengen der bacteriën ontwikkeld hebben.

De met deze proeven verkregen uitkomsten zijn echter van veel belang, daar zij aantoonen, dat de bacterie parasitair kan zijn op het luchtwegslijmvlies bij experimenteele infectie van den mensch.

Overziet men de infectieproeven, die bij vrijwilligers zijn verricht met zuivere kweken van geïsoleerde haemophilusstammen, en neemt men daarbij aan, dat de bacteriën niet door cultuurpassages avirulent waren geworden, dan kan men zeggen, dat de ontvankelijkheid van gezonde menschen voor deze groep micro-organismen uiterst gering moet zijn. Slechts zelden zijn na het inbrengen van cultures ziekteverschijnselen waargenomen.

We zullen alle negatieve infectieproeven bij menschen hier niet refereeren, doch slechts een kort overzicht geven van de mededeelingen, die positieve resultaten brengen.

Het bleek, dat een dezer positieve infectieproeven (KLJEWJA en KASCHAJEWA¹⁾) een stam betrof, die gekweekt was uit de hersenen van een aan „influenza”-meningitis gestorven patient (de leeftijd staat niet vermeld). Deze stam was virulent voor konijnen bij intra-veneuse inspuiting. Mej. KLJEWJA kreeg per ongeluk van dezen stam iets in haar oog. 24 uur later trad lichte koorts en pharyngitis op. De ziekte duurde één week. Uit het sputum werd een haemophilus gekweekt, doch de schrijvers vermelden niet, of deze stam serologisch identiek was aan den gebruikten stam.

We achten het hier zoo goed als zeker, dat deze onderzoekers met een stam van H. Cohen-Pittman gewerkt hebben.

Overziet men de medegedeelde, geslaagde, onwillekeurige en willekeurige experimenteele infecties met H. Pfeiffer bij den mensch, dan blijkt, dat als meest ernstige afwijking een tracheo-bronchitis ontstaat van korten duur.

Tot een ernstige broncho-bronchiolitis is het nooit gekomen en geen enkel geval bleef chronisch. Bij elkaar zijn de resultaten zeer poover.

De volgende experimenten konden we in de literatuur vinden:

DAVIS²⁾ (1906). Een medewerker kreeg een stam, gekweekt bij een patiënt met pertussis per ongeluk in neus en keel. Er ontstond een pharyngo-tracheitis. Uit het sputum werd H. Pfeiffer gekweekt.

¹⁾ N. KLJEWJA en A. KASCHAJEWA. Zur aetiologie der epid. Grippe. Centralbl. f. Bakt. Orig. 1928. Vol. 109.

²⁾ D. DAVIS. Geciteerd naar CECIL en STEFFEN (noot ²⁾, bladz. 160.).

PARK en COOPER ¹⁾ (1921). Een laborante kreeg een stam, geïsoleerd uit de longen van een lijder aan influenza per ongeluk in haar mond. Na 2 weken ontstond koorts met algemeene pijnen in het lichaam. Katarrhale verschijnselen ontbraken. Uit de nasopharynx werd een serologisch identieke stam gekweekt.

CECIL en STEFFEN ²⁾ (1921) contamineerden 5 vrijwilligers met succes. De stammen werden gekweekt uit een lijder aan influenza en uit het pleura-exsudaat van een patient, overleden aan een „influenza”-pneumonie. Geen der vrijwilligers kreeg koorts. Er ontwikkelde zich een pharyngo-tracheïtis. De uit de nasopharynx teruggekweekte stammen waren identiek met de ingebrachte, met uitzondering van één stam, die gekweekt werd uit het sputum van een der lijders, waarbij 9 dagen na de enting een tracheïtis ontstond.

FENYVESSY en KOPP ³⁾ (1926). Een medewerker kreeg per ongeluk een stam, gekweekt uit een lijder aan influenza in den mond. Er volgde een rhinitis met bronchitis met lichte koorts (38°). De teruggekweekte stam werd niet serologisch vergeleken met de ingebrachte.

WALKER ⁴⁾ 1928. Een laborant kreeg een cultuur per ongeluk in het gezicht. De stam was versch geïsoleerd uit de longen van een kindje van 5 maanden, dat overleden was aan pertussis. Er ontwikkelde zich een rhinitis, conjunctivitis en tracheïtis. Koorts ontbrak. Tot 39 dagen na de contaminatie werd de ingebrachte stam teruggevonden in de keel. Serologisch identieke stammen werden tevens gekweekt uit de conjunctivae en het sputum.

De beste resultaten hebben onlangs Russen gehad.

SMORODINTSEFF, DROTZSHERSKAJA, OSTROVSKAJA en SHISHKINA ⁵⁾ besmetten een groep vrijwilligers met zeer groote doses van een der stammen, die geïsoleerd waren uit influenza-lijders en die voor een deel door de muizenperitoneaalholte gepasseerd waren. Een deel der proefpersonen kreeg een pharyngitis en tracheo-bronchitis met kortdurende koorts van 38°—39° en 40°. Een deel der lijders kreeg een duidelijke leucocytose: 12000—15000; een ander deel van 9000—12000. In de nasopharynx vonden ze den ingebrachten stam tot 10 dagen na de besmetting terug.

De vorming van antistoffen tegen H. Pfeiffer in het bloedserum van lijders aan influenza.

Er kan geen twijfel bestaan over de vorming van agglutinenen tegen

¹⁾ W. PARK en G. COOPER. Journ. Immun. Vol. 6. 1921.

²⁾ R. CECIL en G. STEFFEN. Journ. Infect. Dis. Vol. 28, p. 201.

³⁾ B. v. FENYVESSY en H. KOPP. Centralbl. f. Bakt. Orig. 1926. Vol. 98.

⁴⁾ J. WALKER. Journ. Infect. Dis. Vol. 43. 1928.

⁵⁾ Lancet. Dec. 1936.

H. Pfeiffer in het bloed van lijders aan influenza, die deze bacteriën in het sputum vertoond hebben (LEVINTHAL ¹⁾, e.a.).

De complement-binding van het bloedserum van patienten wordt daarentegen door veel onderzoekers betwijfeld.

Over praecipitinenvorming in het bloedserum en de uitkomsten van bepalingen van de opsonische index is nog weinig positiefs bekend geworden.

Wij zelf hebben weinig gelegenheid gehad dit deel van het vraagstuk bij onze patienten na te gaan.

We hebben gevonden, dat normaal menselijk serum stammen tot 1/5 kan agglutineeren. Bij de volgende lijders deden we agglutinatietoevoeren (tabel 14).

TABEL 14.

Mej. P.	acute broncho-pneumonie	(H. Pfeiffer + pneumoc. III)	Titer 1/200 +
Mej. de L.	acute broncho-bronchiolitis	(H. Pfeiffer)	Titer 1/80 + (daarvoor negatief)
S.	acute bronchitis	(H. Pfeiffer)	Titer 0
Mej. M.	chronische etterige bronchitis	(H. Pfeiffer)	Titer 1/400 +
Mej. Br.	" " "	(H. Pfeiffer + Streptoc.)	Titer 1/50 +
Mej. E.	" " "	(H. Pfeiffer)	Titer 1/50 +
Mej. B.	" " "	(H. Pfeiffer)	Titer 1/25 +
			Contrôle 1/5 +
Mej. K.	" " "	(H. Pfeiffer)	Titer 0

We zijn van meening, dat dergelijke titers geen bewijs er voor zijn, dat de bacterie pathogeen is. Dat deze tijdelijk en blijvend zeer sterk kan woekeren op en in de slijmvliezen der luchtwegen, kunnen we dagelijks vaststellen. Dat deze woekering, ook, indien zij slechts een saprophytair karakter zou hebben, gepaard zou kunnen gaan met een geringe vorming van antistoffen in het bloedserum van den lijder, kunnen wij ons gemakkelijk voorstellen.

Het feit, dat antistoffen in het bloed aanwezig worden gevonden, pleit echter wel meer voor een parasitaire rol der bacteriën dan voor een saprophytaire.

Samenvattend besluiten we uit de bovenstaande feiten:

H. Pfeiffer is een micro-organisme, dat parasitaire eigenschappen kan hebben. De ontvankelijkheid van den gezonden mensch ervoor is echter gering. Het ziekteproces, dat de bacterie kan veroorzaken, is in hoofdzaak een etterige ontsteking van het slijmvlies der luchtwegen.

Hieronder zullen we de vraag nader onder het oog zien, of alle in sputum gevonden stammen als parasitair moeten worden beschouwd. In het volgende zullen we tevens voorloopig slechts gevallen van acute ontstekingen der luchtwegen beschouwen.

¹⁾ W. LEVINTHAL, Zeitschr. f. Hyg. Vol. 86.

Vraag 2. Is H. Pfeiffer één bepaald micro-organisme of behoort zij tot een groep van micro-organismen, zooals b.v. de pneumococcentypen behooren tot de pneumococcengroep?

De beantwoording van deze vraag is momenteel nog niet mogelijk. Het zou een groote aanwinst voor de beoordeeling der pathologie der luchtweginfecties zijn, indien het mogelijk was de Haemophilusgroep in te kunnen deelen in verschillende serologische typen, zooals men dit thans kan doen bij de pneumococcengroep. We weten momenteel niet, of deze groep micro-organismen in de toekomst serologisch onderverdeeld zal kunnen worden. Met gewone agglutinatietoevoegen is een dergelijke verdeling nog onmogelijk gebleken wegens de zeer groote multipliciteit der stammen, wat de vorming van agglutinen betreft.

Onderverdeling naar de behoefte aan X- en V-factor.

Op bladz. 36 hebben we reeds gezegd, dat zeer waarschijnlijk het meerendeel der stammen uit de diepere luchtwegen geïsoleerd beneden het niveau der glottis X- en V-factor voor hun groei noodig hebben.

Een meer systematisch onderzoek van een groot aantal stammen vinden we echter nog gewenscht.

Onderverdeling naar indolvorming.

Een onderverdeling naar indolvorming is o.i. van geen practisch belang. Ook niet-indolvormende stammen kunnen infectieuze eigenschappen hebben voor konijnen. Men vindt indol-negatieve stammen minder veelvuldig dan indol-positieve. Van 67 stammen gingen we na, of zij indol vormden: 51 waren indol-positief, 16 indol-negatief.

H. Cohen-Pittman en H. Pfeiffer.

Zooals reeds gezegd is, deelen PITTMAN en reeds enkele andere schrijvers de opvatting, dat H. Pfeiffer een R-variant zou zijn van H. Cohen-Pittman (zie bladz. 51). We achten deze zienswijze op grond van de volgende overwegingen uiterst onwaarschijnlijk.

1. H. Pfeiffer wordt als ziekte-verwekkend micro-organisme veel vaker uit sputum geïsoleerd dan H. Cohen-Pittman en het zou, voor zoover wij weten, dan het eenige voorbeeld in de bacteriologie zijn, waarbij men in een dergelijk groot percentage slechts R-varianten in de ziektehaarden vindt.
2. De lijders, waarbij wij H. Cohen-Pittman in de sputa vonden, hadden geen bijzonder ernstig bronchitis- of broncho-pneumonisch proces (zie bldz. 57).
3. Daar het meest voorkomende en waarschijnlijk ook het meest parasitaire subtype van H. Cohen-Pittman, subtype *b* is, zou men moeten verwachten, dat in een groote reeks stammen van H. Pfeiffer met agglutinatietoevoegen betrekkelijk vaak de R-variant van subtype *b* gevonden zou worden. Dit is echter naar onze ervaring niet het geval.

Vraag 3. Kan de bacteriegroep slechts pathogeen zijn bij de voorafgaande of gelijktijdige inwerking van een pathogeen filtrabel virus?

De groote rol van filtrabele vira bij het ontstaan van acute bacteriële infecties der luchtwegen wordt in de laatste jaren meer en meer duidelijk. Een reeds lang bekend voorbeeld ervan is de mazelen-infectie met de consecutieve bronchitiden, broncho-bronchiolitiden en broncho-pneumonieën.

JOCHMANN ¹⁾ is de eerste geweest, die aangenomen heeft, dat de daarbij door hem gevonden H. Pfeiffer met pneumococcen (minder vaak met streptococcen) de verwekkers waren van deze complicaties. Soms overwogen in de longen H. Pfeiffer in aantal, andere malen pneumococcen. Ook spelen soms de secundaire streptococceninfecties bij mazelen broncho-pneumonie een groote rol (MAC CALLUM ¹⁾ (1918).

Influenza en secundaire bacteriële luchtweginfecties.

De kliniek en epidemiologie van de influenza doen vermoeden, dat ook bij deze ziekte H. Pfeiffer een secundaire parasiet moet zijn (zie hoofdstuk I). De vondst van een filtrabel influenza-virus door SMITH, ANDREWES en LAIDLAW, maakt dit vermoeden thans reeds tot een groote waarschijnlijkheid.

Ook de waarneming van HEERES en KOSTER ¹⁾, dat bij de ongecompliceerde influenza de bloedvalsnelheid niet verhoogd is en onmiddellijk stijgt, zoodra katarrhale processen de influenza gaan compliceeren, is een aanwijzing voor de opvatting, dat deze laatste niet bij het eigenlijke influenza-syndroom behooren. Vele vraagstukken vragen hier nog om een oplossing. Met name of het virus, gevonden bij epidemische influenza, hetzelfde is als, of nauw verwant is aan dat der pandemische vorm.

Belangrijk is de vraag, of het filtrabele influenza-virus zelf in staat zou zijn bronchitis en pneumonie te verwekken. Bij muizen, die intranasaal met het influenza-virus van de Engelsche onderzoekers zijn geïnfecteerd, verkrijgt men wel afwijkingen in de longen. FRANCIS ¹⁾ verkreeg deze eveneens bij fretten, die met een Amerikaanschen stam van het influenza-virus waren geïnfecteerd. Hij beschrijft de histologische afwijking in de longen als: „verdikking en proliferatie der alveolairschotten, oedeemvocht in de alveoli, geringe infiltratie van „mononucleaire” cellen, atelektase en geringe infiltratie van lymfocyten om de bloedvaten”.

¹⁾ G. JOCHMANN. Lehrbuch der Infektionskrankheiten. 1924.

²⁾ MAC CALLUM. Text-book of Pathology. 1922.

³⁾ P. HEERES en L. KOSTER. Clinische waarnemingen bij griep. Epidemie voorjaar 1932 te Assen. Nederl. T. v. Geneesk. 1932. IV. blad. 5234.

⁴⁾ FRANCIS, l.c.

In ons land heeft STRAUB ¹⁾ een begin gemaakt met dergelijke studies en nauwkeurig de pathologische veranderingen bestudeerd, die in muizenlongen optreden na de enting met het filtrabele influenza-virus van de Engelsche onderzoekers. STRAUB beschrijft als vroege veranderingen necrose van het epitheel der bronchi en bronchioli respiratorii, dat in lamellen kan worden afgestooten. Bronchitis met etterig exsudaat ontbreekt daarbij. Voor verdere bijzonderheden verwijzen we naar zijn publicatie.

De studies over de pathologie der longen van vroeg aan influenza overleden personen (zie blz. 182) doen vermoeden, dat ook bij den mensch een pneumonische vorm der influenza moet bestaan, die door de toxische inwerking van het influenzavirus zelf tot stand komt. Meerendeels echter heeft men de ontstekingen in de longen en voorzoover wij weten, altijd die der bronchi(oli) vergezeld gevonden door een bacteriële flora, in tegenstelling bijvoorbeeld met vele gevallen van psittacose-pneumonie, waarbij men dikwijls steriele exsudaten in de long vindt.

Hoe het filtrabele influenza-„virus” het indringen van de pathogene luchtwegmicroben bevordert, is niet zeker opgelost. Waarschijnlijk vormen de epitheelnecrosen door het virus verwekt, de porte d'entrée voor de secundair infecteerende flora (STRAUB).

We vinden het belangrijk om vast te stellen, dat ook bij de „ongecomplieerde” influenza zeer dikwijls een naso-pharyngitis bestaat, die (naar onze ervaring bij de epidemie in de kazerne te Groningen in Januari 1933) dikwijls gepaard gaat met een slijm-etterige afscheiding in de naso-pharynx.

Ook van deze naso-pharyngitis uit zou men een deel der consecutieve bronchi(oli)tiden en broncho-pneumonieën bij de influenza ontstaan kunnen denken. —

Het feit, dat men bij de influenza-(broncho-) pneumonieën zoo dikwijls pneumococcen van het X-type gevonden heeft (PRITCHET en STILLMAN, MALONE, JORDAN, SACQUÉPÉE ²⁾), die bij ongeveer 50% der menschen in de naso-pharynx als commensalen gevonden worden, wijst er op, dat deze microben zich als commensale parasieten bij de influenza kunnen gedragen.

Men moet echter ook het feit voor oogen houden, dat de in sommige plaatsen waargenomen foudroyant verloopende influenza-pneumonieën met, voorzoover dit is nagegaan, soms eenzelfde verwekker (pneumococcen, strepto- of staphylococcen) erop wijzen, dat samen met het filtrabele influenza-virus, tevens de secundaire flora zich als een direct contagieus parasitair agens kan gedragen.

De rol van de H. Pfeiffer bij de influenza zullen we eerst later volledig kunnen overzien.

¹⁾ M. STRAUB. Verslag vergadering Patholoog. Anat. Vereeniging 9 Jan. '37. Ned. T. Geneesk. Journal of Pathol. and Bact. In druk.

²⁾ Geciteerd naar THOMSON.

De vraag doet zich vervolgens voor, of H. Pfeiffer ook zonder de voorafgaande of gelijktijdige inwerking van een filtrabel virus ontsteking in de luchtwegen kan verwekken. Naar onze overtuiging moet deze vraag bevestigend beantwoord worden. Het is onze ervaring, dat de bacterie zeer dikwijls bij acute postoperatieve longcomplicaties in den slijmtermer der luchtwegen wordt aangetroffen (meestal samen met pneumococcen, zie bladz. 137).

Het is nu echter zeer onwaarschijnlijk, dat ook bij dergelijke postoperatieve complicaties eerst een infectie met een filtrabel virus vooraf gaat, die de bacterie een porte d'entrée in het slijmvlies verschafft.

Hetzelfde moet gelden voor de vondsten van de bacterie bij secundaire bronchitis en broncho-pneumonie en bij andere (infectie)ziekten (bladz. 139). Ook hier mogen we als zeer waarschijnlijk aannemen, dat de bacterie zonder de „hulp” van een filtrabel virus het slijmvlies infecteert, als gevolg van den, door de desbetreffende ziekte verzwakten weerstand en daardoor verhoogde ontvankelijkheid van den lijder.

Moeilijk wordt de beoordeeling bij den huidige stand van de bacteriologische onderzoekstechniek van de ademwegbacteriologie, als men te maken heeft met acute bronchitiden, bronchiolitiden of broncho-pneumoniën, die blijkbaar „primair” optreden.

Een overzicht van de epidemiologie der aandoeningen kan hier een aanwijzing verschaffen.

Als voorbeeld nemen we eerst de epidemieën van acute katarrhale aandoeningen, die wij zoo bijzonder goed in de Tropen hebben kunnen waarnemen (bladz. 90).

De beschreven endemie van September 1929 zou wel door de meeste artsen als een influenza-epidemie zijn aangeduid. Ook wij meenen, dat hier de kans groot is, dat een infectie met een filtrabel virus mede een rol heeft gespeeld bij het tot stand komen van deze epidemie, vooral op grond van het voorkomen van de talrijke lijders met een kortdurende vrij hooge koorts, waarbij slechts een pharyngitis werd gevonden. Deze gevallen deden ons sterk denken aan de lijders, die we gezien hebben tijdens de influenza-epidemie van 1933 in de kazerne te Groningen.

We leggen er hier den nadruk op, dat we hier slechts spreken van „een” filtrabel influenza-virus, daarmee aangevende, dat dit virus waarschijnlijk niet hetzelfde is als het veronderstelde virus der pandemische influenza.

Moeilijker wordt evenwel de beoordeeling der overige endemieën in Simau. Deze vertoonden een ander verloop, waren kleiner en het aantal lijders met slechts een pharyngitis en koorts was gering of ontbrak geheel. Het is dus waarschijnlijk, dat deze katarrhale aandoeningen „primair” zijn opgetreden.

Het zijn echter niet alleen de katarrhale aandoeningen der luchtwegen, die deze moeilijkheid opleveren, doch ook bij gewone pneumococce-pneumoniën moeten we ons telkens weer afvragen, of niet een begeleidente of voorafgaande „influenza”-infectie in het spel is (geweest).

Dezelfde moeilijkheid ondervindt men bij de beoordeeling van sporadische gevallen van acute luchtweginfecties.

Als echter elk epidemiologisch verband bij ziektegevallen van dezen aard ontbreekt, dan is de kans op een „primaire” bacteriële infectie des te grooter en we leggen hier nogmaals den nadruk op het feit, dat we in de Tropen en in Groningen enkele sporadische gevallen van acute etterige bronchitis gezien hebben, waarbij slechts H. Pfeiffer in de sputa werd aangetroffen, en die dus met waarschijnlijkheid als „primaire” infectieverwekkers in deze gevallen in aanmerking komen.

We hebben het woord „primaire” infectie gebruikt om aan te geven, dat een begeleidende of voorafgaande infectie met een mogelijk filtrabel virus niet bestond. We zagen reeds, hoezeer de katarrhale aandoeningen in Simau en in Europa in hun optreden aan een meteorologische constellatie gebonden zijn. In dit verband zijn zij dus evengoed secundaire infecties, evenals die katarrhale processen, die optreden bij andere (infectie)-ziekten.

Samenvattend geven we op de gestelde vraag 3 als antwoord: H. Pfeiffer is een parasiet, die bij verzwakking van den gastheer door andere ziekten of bij bepaalde meteorologische constellaties pathogeen wordt in de luchtwegen. De ziekten kunnen zijn: mazelen, tussis consulsiva, influenza, en allerlei andere infectieziekten. Ook post-operatief kan de bacterie zich als een parasiet op de luchtwegslijmvliezen gedragen. De voorafgaande of gelijktijdige inwerking van een filtrabel virus is voor de pathogene werking der bacterie niet noodzakelijk.

Vraag 4. Wat is het aangrijpingspunt van de bacterie in het menscheijk lichaam?

PFEIFFER stelde reeds vast, dat de bacterie woekert in en op het epitheel der bronchi en bronchioli en niet in de submucosa doordringt. We kunnen hetzelfde aannemen voor de slijmvliezen van conjunctivae, neusbijholten en middenoor. Het ontstekingsexsudaat, dat de bacterie op en in het slijmvlies verwekt, is cellig-etterig.

PFEIFFER beschreef verder als typisch voor de broncho-pneumonieën, die hij bij influenzapatiënten zag, kleine pneumonische haarden, in hoofdzaak bestaande uit cellig exsudaat, die zich aansloten bij de met etterig exsudaat gevulde bronchioli (acineus-pneumonische haarden), waarin hij slechts de door hem beschreven bacteriën aantrof. Fibrine was in deze haarden afwezig of slechts in zeer geringe hoeveelheden te vinden. JOCHMANN beschreef hetzelfde bij (sommige) broncho-pneumonieën, bij mazelen en tussis convulsiva (Lehrbuch der Infektionskrankh.).

HÜBSCHMANN ¹⁾ beschreef in 1914 en 1915 de etterige miliaire broncho-pneumonieën als karakteristiek voor infecties der bronchioli

¹⁾ P. HÜBSCHMANN. Ziegler's Beiträge. 63. 1917,

(en aansluitende alveolen) met H. Pfeiffer. De voornaamste histologische afwijkingen beschrijft hij als volgt:

Het epitheel der bronchi en bronchioli is doorspekt met leucocyten, die het lumen verder geheel opvullen. De submucosa is sterk hyperaemisch en meestal sterk geïnfilteerd met plasmacellen en lymphocyten. De bronchi en bronchioli respiratorii zijn soms duidelijk gedilateerd.

Miliaire haardpneumonieën sluiten zich bij de bronchioli respiratorii aan. Een hyperaemie der alveolairwanden is steeds aanwezig. De alveoli zijn deels gevuld met leucocyten, deels met fibrine of een „ingedikt” oedeemvocht met netstructuur, waarin alveolair-epitheliën met spaarzame leucocyten. De desquamatie van alveolair epitheel is soms zeer sterk. In de peripherie van de haard bevinden zich soms alveolen met bloed gevuld. Velden met atelektase komen dikwijls voor. H. Pfeiffer bevindt zich in groote massa's tot in de bronchioli respiratorii.

HUBSCHMANN achtte het op grond van zijn waarnemingen waarschijnlijk, dat sommige gevallen van bronchiolitis obliterans gevolgtostanden zijn van infecties met H. Pfeiffer. (Vgl. bladz. 132).

MAC CALLUM ¹⁾ kwam tijdens de influenza-pandemie in 1918 tot het besluit, dat de „pneumonia produced by bacillus influenzae of PFEIFFER is easy to recognize since it is fundamentally different from the others (door pyogene coccen veroorzaakte haardpneumonieën). Hij beschreef deze haardpneumonie in hoofdtrekken als de vroegere onderzoekers.

Ook de beschrijvingen van de Engelsche artsen (blz. 151) van de obducties van lijdens aan etterige broncho-bronchiolitis, met veel H. Pfeiffer in de sputa, doen uitkomen, dat longinfiltraten van eenigen omvang ontbraken.

Onze ervaringen van de boven beschreven acute etterige broncho-bronchiolitis in de Tropen, die wij als een gevolg van infectie met H. Pfeiffer moeten opvatten, hebben ons de overtuiging geschonken, dat het bij de infectie met H. Pfeiffer in het algemeen niet komt tot groote pneumonische infiltraten, m.a.w., dat de bacterie in het algemeen het vermogen mist zich in de alveoli te vermeerderen. Ten hoogste komt het tot een plaatselijke vermeerdering in de alveoli, die zich aansluiten bij de bronchioli terminalis.

Nu zijn op dezen regel door sommigen uitzonderingen beschreven, voor zoover wij weten voornamelijk in tijden van het heerschen van influenza.

DIETRICH ²⁾ meent, dat de bacterie in influenzalongen in 1918 uitgebreide haemorrhagisch oedemateuse ontsteking kon verwekken.

KUCZYNSKI en WOLFF ³⁾ beschrijven in dezelfde epidemie een lijder,

¹⁾ MAC CALLUM. Pathology of Pneumonia following Influenza. Journ. Americ. Med. Assoc. Vol. 72. 1919.

²⁾ A. DIETRICH. Münch. Med. Wo. 1918. N°. 34.

³⁾ W. LEVINTHAL, M. KUCZYNSKI en E. WOLFF. Die Grippe-Pandemie van 1918. Ergebn. der allgem. Path. enz. van Lubarsch-Ostertag. XIX Jaarg. II deel.

waarbij zij in de geïnfiltreerde onderkwab met grootendeels cellig-etterig exsudaat slechts H. Pfeiffer vonden.

Ook MAC CALLUM deelt mede, dat in sommige gevallen, waarbij hij een sterk verminderden weerstand van den lijder aanneemt, H. Pfeiffer tot diep in het longparenchym doordringt, zoodat vele alveolen vol met deze bacteriën aangetroffen kunnen worden. Het is echter wel zeker, dat dergelijke beelden buiten tijden van influenza-epidemieën tot de groote uitzonderingen behooren.

De lijder P. R. S. (blz. 130) is een voorbeeld van een patient met broncho-bronchiolitis met miliaire haardpneumonie, veroorzaakt door H. Pfeiffer.

Mogelijk kan de bacterie zich in de pleuraholte vermeerderen. Reeds PFEIFFER beschreef etter in de pleura met een zuivere kweek van deze bacteriën erin. Toch zijn empyeemen, uitsluitend verwekt door H. Pfeiffer groote zeldzaamheden. Ook wordt waarschijnlijk een deel van deze etterige pleuritiden verwekt door H. Cohen-Pittman.

In het bloed dringt de bacterie waarschijnlijk zeer zeldzaam in, in tegenstelling met H. Cohen-Pittman.

Over het wezen van een bacteriële infectie van een slijmvlies zijn we nog slecht onderricht.

We moeten aannemen, dat, als het eenmaal tot een woekering der bacteriën op en in het epitheel is gekomen, stoffen door de bacteriën worden gevormd, die leucotaxis opwekken. Of deze stoffen uitsluitend uit endotoxinen bestaan, is bij H. Pfeiffer onbeslist. Wel weten we, dat de proteïnen der lichamen dezer bacteriën sterk toxisch zijn voor proefdieren. Waarschijnlijk wordt ook een exotoxine gevormd (FILDES en MAC INTOSH ¹⁾).

Het antwoord op de vierde vraag vatten we als volgt samen: H. Pfeiffer is een oppervlakte-parasiet van het luchtwegslijmvlies, gerekend van de neusbijholten af tot de fijnste bronchioli. Groote pneumonische infiltraten verwekt de bacterie bij groote uitzondering. Ten hoogste kan het komen tot kleine, zich bij de bronchioli terminalis aansluitende haard-pneumonieën. Mogelijk bestaat ook een pleura-empyeem, verwekt door H. Pfeiffer, doch misschien heeft men hier meerendeels te doen met H. Cohen-Pittman.

Vraag 5. Moet H. Pfeiffer altijd als parasiet worden beschouwd, als men haar vindt in een willekeurig etterig sputum, dus ook bij lijders aan chronische etterige bronchitis?

Deze vraag is naar onze ervaring in de literatuur niet duidelijk gesteld, hoewel de beantwoording ervan van groot belang is voor een juist begrip der pathologie der luchtweginfecties.

¹⁾ P. FILDES en J. MAC INTOSH. Brit. Journ. of exp. Pathol. 1920. Bd. 1. Geciteerd naar LEVINTHAL, KUCZYNSKI en WOLFF (noot ²⁾ bladz. 167).

De volgende argumenten kunnen we opnoemen voor de stelling, dat H. Pfeiffer ook een verwekker is van chronische ettering van het luchtwegslijmvlies.

1. We hebben H. Pfeiffer op weinige uitzonderingen na in het etterige sputum bij lijders aan chronische etterige bronchitis aangetroffen.
2. Wij hebben geen enkelen lijder met chronische etterige bronchitis gezien met een zuivere micrococcus catarrhalis- pneumococcon- of streptococcon-flora in het sputum.
3. Er is geen reden aanwezig om een acute slijmvliesettering wel en een chronische niet als een gevolg van een infectie met H. Pfeiffer te willen beschouwen.

Bewijzend zijn deze drie argumenten natuurlijk voor de bovengenoemde stelling niet, doch het feitenmateriaal, dat voor de juistheid er van spreekt, is zoo groot, dat we niet aan het uitspreken er van kunnen ontkomen.

We beantwoorden dus de vijfde vraag als volgt: als men H. Pfeiffer in etterig sputum aantreft, is zij het aetiologisch moment voor de ettering van het luchtwegslijmvlies in dat bepaalde geval, onverschillig of het etteringsproces acuut of chronisch is.

Vraag 6. Wat zijn de clinische ziektebeelden, die H. Pfeiffer bij den mensch kan verwekken?

Zooals reeds gezegd is, hebben we onze ervaring over acute katarrhale luchtwegaandoeningen grootendeels in de Tropen opgedaan.

De literatuur vermeld op blz. 147 e.v. en de weinige gevallen, die wij in Groningen gezien hebben, hebben ons echter de overtuiging geschonken, dat het type aandoening, dat wij in de Tropen zoo dikwijls gezien hebben, eveneens heel gewoon is in niet-Tropische landen.

De Engelsche artsen aan het front trof het ziektebeeld van de „purulent bronchitis” als iets bijzonders, waarschijnlijk wegens de uitgebreidheid der aandoening en de groote mortaliteit der ernstige gevallen met bronchiolitis.

We kunnen dus de clinische ziektebeelden, die door H. Pfeiffer verwekt kunnen worden als volgt opnoemen:

1. acute etterige naso-pharyngitis, rhinitis en conjunctivitis.
2. acute etterige sinusitis en otitis media.
3. acute laryngitis (?).
4. acute etterige tracheitis (resp. ontsteking der hoofdbronchi).
5. acute etterige bronchitis.
6. acute etterige bronchiolitis met kleine haard-pneumonieën in aansluiting aan de bronchioli.
7. chronische etterige sinusitis (otitis media? conjunctivitis?).
8. chronische etterige bronchitis met consecutieve bronchiëctasiënvorming.

1. *Acute etterige naso-pharyngitis.*

Zooals reeds gezegd is, is het meestal onmogelijk om met zekerheid een bepaalde bacterie aan te wijzen als oorzaak van een etterige ontsteking van de naso-pharynx en neusholte, daar de flora in de ontstekingsproducten gewoonlijk multiform is en verschillende parasieten tegelijkertijd bevat. Ook heeft men de mogelijkheid te overwegen, dat filtrabele vira uitsluitend verantwoordelijk zijn voor de etterige ontsteking, al vinden we dit niet waarschijnlijk.

Soms vindt men ziektegevallen van etterige nasopharyngitis met of zonder rhinitis, waarbij men in den slijmletter massa's bacteriën van één soort vindt. Mogelijk spelen deze dan de voornaamste rol als verwekker van het katarrhale proces. Vaak vindt men H. Pfeiffer, andere malen Gram-negatieve of Gram-positieve coccen. Ook het bestaan van een pneumococcen-pharyngitis wordt aangenomen. Wij zelf hebben dit laatste nog niet met zekerheid gezien.

Een bepaald ziektebeeld geeft de zelfstandige etterige naso-pharyngitis niet. Epidemieën of endemieën van deze aandoening met kortdurende hooge koorts zijn mogelijk primair door filtrabele vira verwekt, waaronder het „influenza”-virus wel het voornaamste zal zijn. Op bladz. 94 en 146 hebben we voorbeelden gegeven. De acute etterige rhinitis met vele bacteriën van PFEIFFER in het exsudaat werd reeds door PFEIFFER in 1893 beschreven. Ervaring daarvan hebben we niet. Over acute conjunctivitis door H. Pfeiffer verwekt, hebben we evenmin ervaring.

De H. v. Koch Weeks beschouwen we alseenander micro-organisme, doch gaan op dit thema hier niet nader in.

2. *Acute etterige sinusitis en otitis media.*

Over deze aandoeningen bezitten we geen eigen ervaring. De influenza-literatuur vermeldt vele lijders aan etterige sinusitis, waarbij H. Pfeiffer in zuivere kweek werd gevonden. Of de acute sinusitiden, die onafhankelijk van influenza-epidemieën optreden, ook verwekt kunnen worden door H. Pfeiffer, weten we niet uit eigen ervaring, maar het is o.i. zeer waarschijnlijk. Ook over het voorkomen van H. Pfeiffer bij otitis media ontbreekt ons eigen ervaring. De bacterie werd bij influenza-epidemieën dikwijls in het middenoor gevonden. Of de, in 1889 voor influenza als karakteristiek beschouwde, meringitis bullosa haemorrhagica uitsluitend door H. Pfeiffer verwekt wordt, is ons onbekend.

3. Over de bacteriologie van de *acute laryngitis* hebben we geen eigen ervaring.

Het is ons opgevallen, dat bij acute etterige tracheo-bronchitis der Inlanders slechts zelden laryngitis aanwezig was. We hebben deze aandoening gewoonlijk in aansluiting aan een coryza zien optreden, zowel in de Tropen als in Holland.

4. *Acute etterige tracheitis resp. ontsteking der hoofdbronchi.* Voorbeelden blz. 83.

Meestal bestaat bij deze aandoening tevens een nasopharyngitis. Het kan zijn, dat een „influenza”-virusinfectie vooraf is gegaan of gelijktijdig aanwezig is. Ook coryza kan voorafgegaan zijn. We hebben in de Tropen lijders gezien, die acuut ziek werden met hoesten en opgeven van slijm. Een febriele „influenza” ging in dergelijke gevallen zeker niet vooraf. De koorts is onregelmatig, gewoonlijk slechts een of twee dagen aanwezig en meestal laag ($\pm 38^\circ$).

We hebben in de Tropen een Europeaan met deze aandoening gezien, die in het geheel geen koorts had gehad en zich ook niet ziek voelde.

Soms wordt veel etterig sputum opgegeven, in het merendeel der gevallen met naast H. Pfeiffer een andere flora, vaak echter met een practisch zuivere kweek van H. Pfeiffer. De gevallen beteren meestal snel, soms blijft het opgeven van sputum lang bestaan. Lijders met chronische etterige tracheïtis hebben we niet waargenomen. Sommige patienten krijgen de tracheïtis bij een volgende katarrh-endemie telkens weer terug. De klinische begrenzing tegenover bronchitis is altijd eenigszins willekeurig, doch de lijders, die wij hier beschrijven, hadden geen vochtige rhonchi in de longen.

5. *Acute etterige bronchitis*. Voorbeelden blz. 81.

Vaak vindt men bij deze aandoening tevens een naso-pharyngitis met slijm in de neuskeelholte. De meeste lijders, die wij gezien hebben, vroegen onze hulp, toen de bronchitis reeds bestond. We hebben slechts enkele gevallen gezien, waarbij een febriele periode aan de bronchitis voorafging. Waarschijnlijk gaat de bronchitis altijd met koorts gepaard. Deze kan echter zeer kort duren en is niet hoog (38° — 39°). Bij alle lijders, die we gezien hebben, was de bronchitis gelocaliseerd in de onderkwabben. De meeste rhonchi zijn hoorbaar in de caudale paravertebrale en laterale gedeelten der onderkwabben. De bronchitis kan zuiver eenzijdig optreden. Het ziektegevoel is gewoonlijk niet groot. De sputumhoeveelheden zijn meestal vrij groot. Het sputum kan wemelen van H. Pfeiffer, doch soms moet men er naar zoeken. In het bloed vindt men meestal normale of licht verhoogde aantallen leucocyten met aanwezig blijven of lichte reductie der eosinophile leucocyten.

De aandoening kan weken en maanden bestaan zonder koorts. Bij sommige lijders wordt de bronchitis door onbekende oorzaken chronisch. H. Pfeiffer onderhoudt dan de chronische cellig-etterige ontsteking van het bronchiënslijmvlies.

Bij volwassenen sluit zich zelden tijdens het acute stadium hierbij een broncho-bronchiolitis aan. Het optreden van een secundaire pneumococcen-pneumonie is een groote zeldzaamheid. Wel ziet men vaak lijders, waarbij men naast een etterige (tracheo-) bronchitis tevens een pneumococcen-pneumonie vindt. Mogelijk berusten deze gevallen op een gelijktijdige gemengde infectie met de H. Pfeiffer en pneumococcen. Ook een secundaire (commensale) infectie bij de pneumonie is denkbaar.

6. *Acute etterige broncho-bronchiolitis eventueel met miliaire haardpneumonie.* Voorbeelden blz. 71.

Bij zuigelingen en kleine kinderen komt deze aandoening veel vaker voor dan bij volwassenen. Tijdens influenza-epidemieën ziet men dit ziektebeeld ook bij volwassenen. Bij de lijders, die wij gezien hebben, was in bijna alle gevallen een voorafgaande influenza-infectie niet duidelijk aanwezig. De bronchioli in alle longkwabben kunnen tegelijkertijd of na elkaar worden geïnfecteerd, doch in de meeste gevallen vindt men de aandoening in de onderkwabben, het eerst meestal in de caudale paravertebrale gedeelten. De bronchiolitis is niet zelden eenzijdig aanwezig.

De koorts is gewoonlijk niet hoog. Er zijn gevallen met continue of remitterende koorts om de 39°, andere met intermitterende of sterk remitterende hoge temperaturen en weer andere met remitterende of intermitterende temperaturen in de buurt van 38°. De duur der koortsp periodes is gewoonlijk van 7—14 dagen. De ochtendtemperaturen zijn dikwijls hooger dan de avondtemperaturen. De temperatuur daalt in den regel lytisch.

Het ziektegevoel is meestal niet groot, wanneer het proces weinig uitgebreid is. De sputumhoeveelheden zijn meestal groot. Het sputum bevat gewoonlijk zeer veel *H. Pfeiffer*. Een andere flora daarnaast komt niet vaak voor. In het bloed vindt men een lichte tot matige leucocytose met soms een sterke reductie der eosinophiele leucocyten. De aandoening kan weken duren en chronisch worden.

De prognose er van *quoad vitam* is in het algemeen gunstig bij volwassenen.

Röntgenologisch en bij obductie ontbreken bij ziektegevallen van broncho-bronchiolitis, door *H. Pfeiffer* veroorzaakt, grootere haardpneumonieën. Uitzonderingen hierop zijn bekend (zie bladz. 168). Men ziet op de foto het beeld van een miliaire broncho-pneumonie, dat op miliaire tuberculose kan gelijken. De klein-vlekkige haarden op Röntgenfoto's kunnen eveneens door atelektase van infundibuli veroorzaakt worden.

Secundaire infecties met (pneumo)coccen hebben we nooit gezien, wel daarentegen gemengde infecties, die, voor zoover we dit konden nagaan, tegelijkertijd opgetreden waren. De beelden waren dan die van de „gewone” broncho-pneumonie (bronchiolitis purulenta samen met (fibrineus-)cellige haardpneumonie).

Sommige gevallen van broncho-bronchiolitis verlopen zeer ernstig met langdurende hoge continue koorts (om de 40°). Wij zagen een drietal van dergelijke lijders en vonden later in de literatuur verschillende van dergelijke ziektegevallen beschreven door artsen aan het Engelsche front, die door hen vaak door obductie gecontrôleerd konden worden (bladz. 151). Deze gevallen zijn beschreven in 1916 en 1917, dus vóór het uitbreken van de influenza-pandemie van 1918, onder den naam van purulente bronchitis. Haardpneumonie van eenigen omvang ontbrak in de meeste gevallen ook.

7. Chronische etterige sinusitis en otitis media (?).

Over deze aandoening ontbreekt ons voldoende eigen ervaring. We kennen een patiente, waarvan het etterige exsudaat uit een chronische pansinusitis wemelt van H. Pfeiffer.

8. Chronische etterige bronchitis met secundaire bronchiëctasenvorming.

Van dit ziektebeeld is de kliniek in het algemeen slecht op de hoogte, door het ontbreken van waarnemingen van individuele gevallen gedurende langen tijd.

De acute bronchi(oli)tis wordt soms chronisch. H. Pfeiffer blijft woekeren in en op het epitheel der bronchi(oli) en onderhoudt een ettering op en in het slijmvlies. De lijders blijven sputum opgeven, dat meestal wemelt van H. Pfeiffer en in $\pm 60\%$ der gevallen tevens andere luchtwegmicroben bevat. Overeenkomstig de plaats van het acute proces bevindt zich de chronische ontsteking in verreweg de meeste gevallen in de bronchi der onderkwabben, soms zuiver eenzijdig. Ook de bronchi van de rechter middenkwab kunnen geïsoleerd ontstoken zijn. Een chronisch ontstoken bronchus vindt men bijna altijd anatomisch verwijd (cylindervormige bronchiëctasie). Op de nadere oorzaken hiervan gaan we hier niet in, doch verwijzen naar de studies van HUIZINGA ¹⁾ over dit thema en deelen slechts mede, dat ook wij de chronische ontsteking in de meeste gevallen als oorzaak der bronchiënverwijding beschouwen. De chronische ontsteking kan klinisch moeilijk te herkennen zijn, doordat de etterafscheiding zeer gering wordt. Acute exacerbaties van de ontsteking treden dikwijls op gedurende perioden, dat ook acute katarrhale aandoeningen veelvuldig voorkomen (Tropen en Holland).

De acute recidiveerende etterige bronchitis is dikwijls slechts een exacerbeerende chronische. Haemorrhagiën van het chronisch ontstoken slijmvlies treden vaak op. Uit superinfectie met anaëroben of secundaire rotting van het sputum, ontstaat een acute of chronische foetide bronchitis, soms met longgangraen of abces. Gesuperponeerde infecties van de long met pneumococcen kan men dikwijls waarnemen (lobaire en haardpneumonieën).

Daar de acute etterige broncho-bronchiolitis zoo dikwijls in de jeugd optreedt, vooral secundair bij mazelen en kinkhoest en deze aandoeningen bij het kind eveneens uiterst waarschijnlijk bijna altijd door H. Pfeiffer zullen zijn verwekt, dateert de hier beschreven chronische etterige bronchitis der volwassenen meestal uit de jeugd. De aandoening kan echter op elken leeftijd uit een acuut proces te voorschijn komen (voorbeelden blz. 101 e.v.).

¹⁾ EELCO HUIZINGA. Über Bronchographie. Zeitschr. f. Hals-, Nasen- u. Ohrenkr. Bd. 37. 1934. H. 1.

EELCO HUIZINGA. Het ontstaan van bronchiëctasieën. Nederl. T. v. Geneesk. 1935. N^o. 2. p. 151.

HOOFDSTUK XVII.

DE HAEMOGLOBINOPHIELE BACTERIEN DER LUCHT- WEGEN ALS MEEST BELANGRIJKE PARASIETEN DER LUCHTWEGLIJMVLIEZEN IN HET ALGEMEEN.

In de Tropen hebben we aanvankelijk gemeend te doen te hebben met een bepaald type van katarrhale etterige ontsteking van het luchtwegslijmvlies, dat verwekt werd door haemoglobino-phiele bacteriën (Geneeskundig Tijdschrift voor Nederl. Indië. 1932. blz. 1419). In den loop van ons onderzoek in Groningen hebben we echter meer en meer de overtuiging gekregen, dat de haemophilus der luchtwegslijmvliesen de voornaamste parasiet van het bronchiënslijmvlies in het algemeen is. We doen deze uitspraak op grond van het feit, dat zelden andere micro-organismen als acute of chronische bronchitisverwekkers beschouwd kunnen worden. Reeds meermalen hebben we op dit feit in deze studie gewezen. We zullen er hier iets dieper op in moeten gaan, vooral ook, omdat over dit thema zeer weinig in de handboek-literatuur te vinden is. Wij zijn ons hierbij echter er van bewust, dat ons materiaal voorloopig nog klein en naar verschillende richtingen verder onderzoek noodig is. Vooraf zij gezegd, dat het bacteriële beeld der acute luchtweg- en longinfecties bij influenza anders is dan buiten influenza-epidemieën. De natuurlijke weerstand, die de slijmvliesen en longen voor sommige bacterie-groepen bezitten, is bij influenza dusdanig verminderd, dat de soorten microben, die anders slechts zelden in de luchtwegen en longen als infectieverwekkers gezien worden een infectieuze rol kunnen spelen. Voorbeelden daarvan zijn bijv. de staphylococcus, verder de pasteurella-groep. Ook de infectieuze rol der streptococcengroep is tijdens influenza-epidemieën veel grooter dan daar buiten.

We zien af van de beschouwing over infecties van de conjunctivae, tonsillen, nasopharynx, neus- en neusbijholten, omdat ons ervaring daarover ontbreekt. Wel zeker is, dat naast H. Pfeiffer, hier vooral streptococcen een groote rol als infectieverwekkers spelen (LUETSCHER, zie bladz. 149).

Staphylococcen spelen waarschijnlijk ook een rol. Ook pneumococcen alleen kunnen etterige sinusitis verwekken (FRAENKEL; eigen waarneming).

De micrococcus catarrhalis-groep. (Gram-negatieve diplo-coccen) bij etterige bronchitis.

Er bestaan in deze groep verschillende soorten (LINGELSHEIM). We hebben Gram-negatieve diplococcen soms als eenige flora in het

etterige sputum van lijders aan tracheïtis of (en) bronchitis gevonden, zoodat zij als verwekkers in dergelijke gevallen in aanmerking komen. In de Tropen hebben we 8 van deze gevallen gezien op een totaal van 205 acute etterige katarrhale infecties.

We hebben deze micro-organismen dikwijls samen met H. Pfeiffer gevonden in etterige sputa bij tracheïtis en bronchitis.

In de nasopharynx zijn zij zeer vaak aanwezig. We hebben den indruk, dat deze groep zeer moeilijk tot in de fijnere bronchi doordringt. Gevallen van bronchiolitis met of zonder haardpneumonie, waarbij uitsluitend deze groep gevonden werd, hebben wij niet ontmoet. Men vindt dit ook niet in de literatuur.

Of dit wel werd gezien tijdens influenza-pandemieën is ons niet bekend.

Bij chronische etterige bronchitis wordt de groep vaak in de sputa aangetroffen, doch meestal spaarzaam in aantal en nooit alleen.

De Streptococcengroep bij etterige bronchitis.

Een etterige bronchitis door streptococcen alleen is buiten influenza en mazelen-epidemieën (MAC CALLUM) waarschijnlijk uitzondering, evenals streptococceninfecties der longen.

We hebben in de Tropen geen patienten gezien met een streptococcen-flora in het sputum, doch in het algemeen zijn streptococceninfecties in de Tropen zeldzaam.

In Groningen hebben we driemaal een etterig sputum gezien met uitsluitend haemolytische streptococcen: een maal bij een longabces, en twee maal na scarlatina. De klinische diagnose was in deze beide laatste gevallen: broncho-pneumonie en bronchitis.

Wij zien te weinig mazelen-broncho-pneumonieën, om daarover een eigen ervaring mede te kunnen deelen.

Een uitsluitende streptococcenflora in sputa van lijders aan chronische etterige bronchitis hebben we (nog) niet gezien. In het algemeen is een streptococcenflora naast de haemophiele bacteriën bij lijders aan deze aandoening zeldzaam (fig. 36).

De Pneumococcengroep bij etterige bronchitis.

Vrijwel algemeen wordt in hand- en leerboeken gerept van het voorkomen van een pneumococcen-bronchitis als een zeer gewone aandoening, waarbij niet bedoeld wordt de plaatselijke fibrineuze bronchi(ol)itis bij de fibrineuze pneumococcenpneumonie, doch een algemeene etterige katarrhale.

Onze ervaring is in deze echter geheel anders. We hebben tot dusverre nog geen geheel zeker geval gezien van een acute of chronische etterige bronchitis, met uitsluitend pneumococcen in het etterige sputum.

Wel hebben we in tabel 11 een geval vermeld van acute bronchitis,

waarbij uitsluitend Gram-positieve coccen in het sputum zijn gevonden, doch hier had slechts een enkel onderzoek plaats.

In Groningen hebben we 2 lijders gezien, die pneumococcen in hun sputum herbergden, zonder dat tevens H. Pfeiffer aanwezig was, en zonder dat zij leden aan pneumonie of broncho-pneumonie.

De eerste patiente gaf spaarzaam wit-slijmig sputum op, dat, naast andere micro-organismen, veel pneumococcen van het type 8 bevatte. Deze patiente overleed tengevolge van een doorgebroken tuberculeuze caverne, waarbij een fibrineus-etterige pleuritis met empyeem was ontstaan, in den pus, waarvan we naast andere micro-organismen eveneens pneumococcen van het type 8 vonden. Een pneumonie bestond naast het tuberculeuze proces niet. In één van de drie sputum-praeparaten van deze patiente hebben we tevens tuberkelbacillen gevonden. Mogelijk is het, dat al het sputum, dat de patiente opgaf, uit de tuberculeuze caverne afkomstig was.

De tweede patiente was een lijdster aan *asthma bronchiale* en zij gaf eveneens spaarzaam, iets geel gekleurd slijm op, dat slechts pneumococcen van het type 11 bevatte. Rhonchi hoorden we bij de patiente niet. We hebben deze patiente niet lang genoeg kunnen onderzoeken, om een oordeel te kunnen krijgen over de betekenis van de pneumococcenvondst in dit sputum.

Ook is er het belangrijke feit, dat in alle stadia van typische gevallen van fibrineuze lobaire pneumococcenpneumonie geen etterige bronchi-(oli)tis wordt gevonden.

Verder zien we in de beschrijving van MAC CALLUM ¹⁾ van een influenza-(haard)-pneumonie, verwekt door pneumococcen, voor onze opvatting een steun. Hij schrijft: „In the cases of influenzal pneumococcal pneumonia the bronchi are not especially conspicuous. Their walls are not thickened and while they may sometimes contain in the later stages fibrinous molds, they are usually empty or partly filled with a thin, brownish or blood-stained frothy fluid. Their mucosa shows no marked alteration from normal. The cut surface of the lung in the same acute cases shows a peculiar lobular or confluent consolidation which corresponds well with what is commonly written of the stage of engorgement in the description of lobar pneumonia. Bronchioles, blood vessels and the frame work of the lung are not appreciably altered.”

Hoewel we natuurlijk wel de mogelijkheid van het bestaan van een acute etterige pneumococcen-bronchitis erkennen, meenen we toch, dat deze zeer zeldzaam moet zijn en dat verder nauwkeurig onderzoek hiernaar gewenscht is. We zeggen daarmee natuurlijk niet, dat de pneumococcen het bronchiënslijmvlies niet kunnen infecteeren. We hebben echter goede gronden om aan te nemen, dat als een pneumococcus dusdanig parasitair is, dat een infectie van het bronchiënslijmvlies optreedt, in verreweg de meeste gevallen, tevens een lobaire of lobulaire pneumonie hierop volgt en het proces dus niet beperkt blijft tot ontsteking van het slijmvlies der bronchiën zelf. In welke uitbreiding het slijmvlies der bronchiën dan door de pneumococcen

¹⁾ Bladz. 167.

ontstoken raakt en van welken aard deze ontsteking is of kan zijn, durven we echter niet zeker te zeggen. Mogelijk is, dat meerendeels een fibrineuze bronchitis ontstaat.

Van belang voor dit vraagstuk is, dat BLAKE en CECIL bij hun experimenten bij apen konden aantoonen, dat pneumococcen intranasaal ingebracht, niet in staat waren etterige slijmvliesinfecties te veroorzaken, doch alleen croupeuze pneumonie konden verwekken, in tegenstelling met de parasitaire eigenschappen van een stam van H. Pfeiffer voor apen (bladz. 157).

Verder nauwkeurig en gecombineerd klinisch-bacteriologisch-anatomisch onderzoek is voor dit thema noodig.

De beteekenis van het vinden van pneumococcen in het etterige sputum naast H. Pfeiffer.

Over de beteekenis van de vondst van pneumococcen in het sputum van lijders aan etterige tracheïtis en bronchitis, waarin ook H. Pfeiffer gevonden wordt, kunnen wij ons momenteel nog geen voorstelling maken. Een dergelijke gemengde flora komt dikwijls voor bij lijders aan tracheïtis en bronchitis. We hebben in Holland te weinig gevallen gezien, die nauwkeurig genoeg onderzocht konden worden om een zeker oordeel te geven. Het meest waarschijnlijk lijkt ons, dat H. Pfeiffer het slijmvlies („primair”) infecteert, waarna pneumococcen secundair volgen (deels als saprophyten?). Volgt een penetratie van pneumococcen tot in kleinere bronchioli, dan vermoeden we, dat gewoonlijk pneumococcen-(haard)pneumonieën volgen. We leiden dit af uit het feit, dat we nooit zekere gevallen van pneumococcen broncho-bronchiolitiden gezien hebben, daarentegen vaak etterige broncho-bronchiolitis met haardpneumonieën, met een gemengde haemophilus-pneumococcenflora.

We moeten hier evenwel aan toevoegen, dat de Engelsche artsen aan het front (bladz. 151) wel gevallen waargenomen hebben van etterige bronchiolitis met pneumococcen naast H. Pfeiffer in het sputum. Of deze tot diep in de bronchioli waren doorgedrongen staat niet vermeld. Een dezer lijders, waarbij slechts bronchiolitis zonder (grootere) haardpneumonie werd gevonden, had positieve bloedcultures, waarin pneumococcen en haemoglobinoïde bacteriën (ABRAHAMS, HALLOWS, EYRE en FRENCH, Lancet 1917, blz. 377, patient 6).

Op de beteekenis van *andere bacteriën* (o.a. Friedländerstaafjes, meningococcen) als mogelijke bronchitisverwekkers gaan we hier niet in, daar ons ervaring daaromtrent ontbreekt. Ze zullen zeker zelden voorkomen.

Staphylococcen als verwekkers van bronchitis zagen we nooit, al hebben we wel eens naast haemoglobinoïde bacteriën een (spaarzame) staphylococcenflora uit sputa gekweekt. Staphylococchenhaardpneumonieën hebben we reeds drie keer gezien (zonder sepsis).

We komen dus tot het besluit, dat de voornaamste parasiet van het luchtwegslijmvlies de groep der haemophile bacteriën is *en we kunnen verder zeggen, dat de acute etterige tracheitis en tracheo-bronchitis der leerboeken meerendeels door H. Pfeiffer verwekt worden. Voor de capillaire bronchitis is dit regel.*

De rol van H. Pfeiffer bij de gewone broncho-pneumonie en post-operatieve longcomplicaties.

We zijn ons ervan bewust, dat er vele soorten van broncho-pneumonieën bestaan met een even veelsoortige aetiologie. We hebben hiervan ook voorbeelden gezien, (bladz. 139) doch zij waren verre in de minderheid bij dat type, waarbij we pneumococcen en de Haemophilusgroep gevonden hebben.

Vinden we H. Pfeiffer in het etterige exsudaat der bronchioli bij broncho-pneumonie, dan beschouwen we haar als oorzaak van deze ettering.

Anders staat het daarentegen met de oorzaak der (fibrineuze of (en) cellige) haardvormige ontstekingen van de longen, die zich bij broncho-pneumonie voordoen. We hebben hierin bij obductie meestal pneumococcen van verschillende typen gevonden (type II, III en X-typen). We worden door deze feiten gedwongen aan te nemen, dat bij vele gevallen van broncho-pneumonie een gemengd infectieus proces bestaat met een verschillende aetiologie, t.w. een bronchitisch samen met *en naast* een haardvormig pneumonisch. Wij mogen ons dan ook bij deze typen van broncho-pneumonie niet zonder meer voorstellen, dat de pneumonische haarden door voortplanting of afdaling van de endo-bronchiolitis in het longparenchym zijn ontstaan, doch veel eerder, dat zij zelfstandig naast de etterige broncho-bronchiolitis zijn opgetreden ten gevolge van een gelijktijdige infectie met pneumococcen van het longparenchym.

Het is o.i. waarschijnlijk, dat vele broncho-pneumonieën van meet af aan op een dergelijke menginfectie berusten. Beide groepen van infectoren komen als commensalen zeer vaak in de nasopharynx voor. Bij verzwakkende factoren worden zij klaarblijkelijk *gelijktijdig* parasitair, ieder op zijn eigen terrein.

Een ander argument voor deze opvatting zien wij in het feit, dat we bij postoperatieve longcomplicaties in de meeste gevallen een gemengde pneumococcen-haemophilus-flora in de slijmetterige sputa vonden (zie verder bladz. 186 e.v.).

De miliaire haardpneumonie, die men kan vinden bij de broncho-bronchiolitis alleen door H. Pfeiffer verwekt en waarbij men geen andere micro-organismen vindt, kan dan beschouwd worden als het prototype van de broncho-pneumonie, waarbij de pneumonie inderdaad is ontstaan door voortplanting van de bronchiolitis in de long, hetzij op den weg van een endo-bronchiolitis, hetzij op dien van een peri-bronchiolitis.

Het wordt door deze voorstelling ook verklaarbaar, waarom het klinische beeld van de typische pneumonia crouposa o.m. zoo essentieel

afwijkt van dat der broncho-pneumonie. De groote, dikwijls lobaire pneumonische haard gaat hier n.l. niet vergezeld van een etterig bronchitis proces, omdat een gelijktijdige infectie met H. Pfeiffer daarbij ontbreekt.

De rol van H. Pfeiffer bij lijders aan lobaire pneumococcenpneumonie, asthma bronchiale en longtuberculose.

Het is waarschijnlijk, dat wanneer men H. Pfeiffer vindt in slijm-etterig sputum van een lijder aan een pneumococcenpneumonie, dit beteekent, dat deze lijder tevens een etterige bronchitis heeft. Op bladz. 119 hebben we voorbeelden gegeven.

Moelijker zijn de vondsten te interpreteren van H. Pfeiffer samen met pneumococci in sputum rubiginosum, waarvan wij, zooals reeds gezegd, onmiskenbare voorbeelden zagen. Of hier naast de lobaire pneumonie bronchiolitis bestaat ten gevolge van een infectie met deze bacteriën, durven we niet te beslissen. Obducties van dergelijke lijders zagen we tot dusverre niet.

Te bedenken is ook, dat er zeldzame gevallen beschreven zijn, waarbij H. Pfeiffer in het longparenchym doordrong en aldaar haemorrhagisch-leucocytaire ontsteking gaf (bladz. 168).

Bij lijders met asthma-bronchiale, die slijm-etterig sputum opgeven met H. Pfeiffer kunnen we zonder bezwaar een compliceerende acute of chronische etterige bronchitis naast het asthma aannemen met de desbetreffende bacterie als aetiologie. Het etterige sputum kan in dergelijke gevallen veel eosinophile leucocyten bevatten, zooals wij een keer waargenomen hebben.

Ook bij de longtuberculose zal men soms tot het bestaan van een acute of chronische etterige bronchitis naast de tuberculose mogen besluiten, als men H. Pfeiffer in het sputum vindt.

Elk geval moet op zichzelf beoordeeld worden (voorbeelden blz. 142).

In tuberculeuze cavernen is de bacterie herhaaldelijk aangetroffen (WOHLWILL, bladz. 142). Zij kan dan in het tuberculeuze sputum samen met de tuberkelbacillen worden gevonden en heeft dus waarschijnlijk in dergelijke gevallen slechts de beteekenis van een saprophyt.

HOOFDSTUK XVIII.

DE ROL VAN H. PFEIFFER BIJ DE INFLUENZA. HET BEGRIP INFLUENZAPNEUMONIE EN PNEUMONISCHE VORM DER INFLUENZA BIJ PFEIFFER, LEICHTENSTERN EN DE MODERNE SCHRIJVERS.

We gaan op het vraagstuk der influenzapneumonie nader in, omdat onze eigen waarnemingen over het voorkomen van H. Pfeiffer bij de bovenbeschreven luchtwegaandoeningen, indien zij op het beeld van de influenza-longcomplicaties geprojecteerd worden, zich daarvan scherp afteekenen en de aetiologische beteekenis, die H. Pfeiffer heeft voor katarrhale luchtwegaandoeningen in het algemeen, daarbij goed uitkomt.

De reeds zeer oude vraag, of de pneumonie-vormen, die bij de influenza optreden, slechts een complicatie van de ziekte zijn, of tevens een localisatie van de influenza vertegenwoordigen in de long, kan zelfs heden ten dage nog niet als zeker opgelost beschouwd worden.

Van oudsher is het opgevallen, dat longcomplicaties van groote uitbreiding en van een ernstig en vaak geheel atypisch verloop bij influenza zeer dikwijls gezien zijn (BOCKEL, 1580; SYDENHAM, 1675 e.a.) ¹⁾.

Het is dan ook geen wonder, dat de bacteriologen in 1889 en de volgende jaren hun aandacht gaven aan de bacteriologie dezer „influenza”-pneumonieën om te trachten hierbij den verwekker der ziekte te vinden.

Toen PFEIFFER in 1892 een voor dien tijd geheel onbekende bacterie vond in het sputum en de bronchi, resp. broncho-pneumonische haardjes bij aan influenza lijdende of overleden personen, was hij er van overtuigd en velen met hem, dat dit de verwekker van de influenza moest zijn. Vanzelf werd daarmee het begrip pneumonische vorm der influenza door den bacterioloog streng bepaald: de eigenlijke pneumonische vorm der influenza was voor de school van PFEIFFER diè pneumonie bij influenza, die gekenmerkt werd door een uitgebreide etterige broncho-bronchiolitis met cellig-etterige haardpneumonie, waarbij de „influenza”-bacterie in grooten getale werd aangetroffen. De croupeuze pneumonieën, die vooral in 1889 zoo dikwijls bij de influenza zijn gezien (LEICHTENSTERN) beschouwde de school van PFEIFFER als veroorzaakt door directe meng- of secundaire late infecties met pneumococcen, evenals zij dit aannamen voor andere pneumonievormen (haemorrhagische, abscederende, necrotiseerende)

¹⁾ Geciteerd naar Leichtenstern l.c.

waarbij ook andere micro-organismen, gewoonlijk pyogene coccen, als secundaire parasieten werden beschouwd. Het blijkt bij het lezen van LEICHTENSTERN, dat de kliniek uit dien tijd de conceptie van PFEIFFER onmiddellijk aannam en wel om het feit, dat de arts aan het ziekbed zoo dikwijls tijdens de influenza-pandemie longontstekingen zag, dat hij zich de influenza-pneumonie slechts ontstaan kon denken mede door infectie der longen met het influenza-verwekkende agens zelf.

Het is daarbij van belang op te merken, dat Leichtenstern reeds op klinische gronden een onderscheid had gemaakt tusschen de pneumonische vorm der influenza en de secundaire influenza-pneumonie. Hij verstond dan onder pneumonische vorm der influenza diè ziektebeelden, waarbij de influenza onmiddellijk met pneumonische verschijnselen begon, onverschillig of deze van broncho-pneumonisch of croupeus-pneumonisch karakter waren.

Het klinische begrip pneumonische vorm der influenza van LEICHTENSTERN kwam dus niet overeen met het streng bacteriologische dat PFEIFFER en zijn school een paar jaar later ontwierpen.

Wie nu de beschrijving leest van de kliniek der influenza-pneumonieën uit de pandemie van 1918, krijgt daarvan een anderen indruk dan LEICHTENSTERN gaf in zijn bekende monographie over de pandemie van 1889.

LEICHTENSTERN eindigt zijn hoofdstuk over de kliniek der influenza-pneumonieën als volgt:

Es sind noch einige wichtige, unter dem Bilde der Pneumonie auftretende acute Lungenkrankungen hervorzuheben; zuerst jene Fälle, wo sich im *Anfange* oder auf der Höhe der Influenza, unter hohem oder auch bei mässigem Fieber schwerste Dyspnoe mit Cyanose einstellt. Ueber den Lungen ist bald diffus, bald hauptsächlich über eine Seite oder eines Lappen verbreitet, reichliches Knistern zu vernehmen, ohne jedweder Dämpfung. Sputa können fehlen, oder es erfolgen massenhaft schaumige, resp. sanguinolent schaumige Sputa, zuweilen rein blutige Sputa von dem aussehen wie beim Lungeninfarcte. Bei der Sektion trifft man weder eine croupöse, noch eine Broncho-pneumonie, dagegen eine ganz enorme Hyperämie der Lungen an. Teissier u. A. bezeichnen diese acute, häufig tödliche Lungenhyperaemie als „congestion pulmonaire simple“ oder der dabei vorkommenden Hämoptoë wegen als „congestion hémoptoïque (Heryng).

Einer besonders in Frankreich und England beliebter Auffassung folgend, leiten Teissier, Althaus u. A. diese gewaltige Lungenhyperaemie von einer Lähmung der Lungenvasomotoren durch die Influenza-toxinen her.” —

Men krijgt bij het lezen van de literatuur van 1918—'19 de overtuiging, dat betrekkelijk zelden gelegenheid bestaan heeft de pneumonie bij influenza in een vroeg stadium te onderzoeken. Het aantal gecombineerde anatomisch-bacteriologische onderzoeken in een vroeg stadium is zeer gering en juist deze gevallen zouden ons slechts nader kunnen inlichten over de aetiologie der pneumonische influenza.

We beperken ons tot het volgende:

FRENCH ¹⁾ beschouwt de pathologische beelden van de influenza-long als zoozeer afwijkend van die der gewone pneumonieën en broncho-pneumonieën, dat hij er een afzonderlijken naam aan wil toekennen en wil spreken van „pneumonitis”. Hij legt, in tegenstelling met LEICHTENSTERN, den nadruk op de longafwijkingen, die zich kenmerken door een acuut ontstekingsoedeem en die hij vergelijkt met de door oorlogsgassen beschadigde longen. Hij meent, dat de haemorrhagieën, broncho-pneumonische en pneumonische processen secundair zijn aan deze primaire toxische influenza-pneumonie.

WALKER ²⁾ beschrijft de microscopische veranderingen bij het acute longoedeem bij influenza als volgt:

Microscopically, the lung tissue in the involved areas presented intense congestion and engorgement of the interalveolar capillaries and lymphatics, with extravasation of blood serum and red blood cells into the neighbouring alveoli. In fact, the air sacs in these areas were often tensely distended with blood serum and cells. Close to the lining membrane of the alveoli and ducti alveolares a very thin layer of fibrin was seen, in many instances the only fibrin present.

Underneath this, the epithelial lining of the walls was often in a state of necrosis, appearing as a thin, hyaline membrane. Again, air sacs irregularly distributed throughout the haemorrhagic areas were filled with fibrin network which enmeshed the cellular elements. The walls of the interstitial capillaries and even the larger vessels constantly showed a similar hyaline membrane in which the outline of the individual endothelial cells could no longer be discerned. The haemorrhagic areas were usually sharply delineated from the non-involved lung tissue. In the latter areas the air sacs were widely dilated, with thin walls which, in some instances, were even ruptured. In other areas bordering on the haemorrhagic areas, the lung tissue was in a state of collapse, whole lobules or groups of lobules often being involved.

Microorganisms were conspicuous by their absence in these lungs, unless perhaps an occasional organism might be seen in or near the bronchi.

LE COUNT ³⁾, die eveneens getracht heeft voor de influenza specifieke veranderingen in de longen te vinden, beschrijft evenals WALKER een fibrine-afzetting langs de wanden der ducti alveolares en alveolen en een necrose van het alveolair epitheel.

¹⁾ H. FRENCH. The clinical Features of the Influenza Epidemic of 1918—1919. Ministry of Health Report on the Pandemic of Influenza, 1918—1919. London. Geciteerd naar THOMSON.

²⁾ J. WALKER. Pathology of Influenza-Pneumonia. Journ. Lab. and Clin. Med. Vol. 5. 1919—1920. Geciteerd naar THOMSON.

³⁾ E. LE COUNT. Journal. Americ. Med. Assoc.. Vol. 72. 1919.

Een andere, door hem voor de influenzalong als karakteristiek beschreven afwijking, is een multipele necrose van de interalveolaire capillairen, waardoor hij de verklaring meent gevonden te hebben van het oedeem en de haemorrhagieën.

Ook COODPASTURE ¹⁾ beschouwt de primaire laesie in de influenzalong als een toxische sereuze en haemorrhagische „pneumonitis”, die begint met een „phlebitis” van de longcapillairen. Hij schrijft verder: *„Curiously enough, a careful study of these very earliest lesions fails to discover the presence of any organisms in the haemorrhagic areas, either by culture or by tissue sections.*

Men ziet, dat de feiten verzameld in 1918, opnieuw, doch van een ander gezichtspunt uit dan in 1889 de aandacht vestigden op „ontsteking” van de long, die door het influenzaverwekkende agens moest zijn te weeg gebracht.

In de naaste toekomst zal mogelijk de studie der longveranderingen door het influenza-virus van SMITH, ANDREWES en LAIDLAW, een experimenteele basis kunnen vormen voor de morphologische studies der influenza-longen bij den mensch (STRAUB, bladz. 164).

Ondanks de pogingen van de school van PFEIFFER, waarvan die van LEVINTHAL, KUCZYNSKI en WOLFF ¹⁾ wel de voornaamste is, om in 1918 H. Pfeiffer voor de aetiologie van de „primaire” longlaesies bij influenza verantwoordelijk te stellen, kan men wel zeggen, dat vele onderzoekers dit standpunt niet meer kunnen deelen. In de eerste plaats werd de bacterie, ook door zeer ervaren bacteriologen in sommige influenza-longen niet aangetroffen en in de tweede plaats werd het ook in 1918 duidelijk, dat deze bacterie een bepaalde afwijking in de bronchi(oli) en longen veroorzaakt, die in het algemeen van de ontstekingen door pneumo-streptococcen en staphylococcen verwekt, onderscheiden kan worden *en welke zeker niet identiek was aan de afwijkingen, die sommigen voor de pneumonische vormen der influenza als karakteristiek wilden beschouwen.*

Ook in de influenza-long zag men het terrein van de Haemophilus in hoofdzaak beperkt tot het slijmvlies der luchtwegen, gerekend van dat der neusbijholten af tot dat der kleine bronchioli, behoudens kleine (broncho) pneumonische haarden (MAC CALLUM ²⁾).

Men kan zich afvragen hoe het mogelijk is, dat toch zoovele vooraanstaande bacteriologen tot op heden vasthouden aan hun overtuiging, dat H. Pfeiffer met het ziektebeeld der influenza te maken heeft, al beschouwen zij deze groep dan ook niet als den eigenlijken verwekker van deze ziekte.

Het antwoord op deze vraag putten wij o.a. uit de gegevens, die wij in de afgelopen jaren over het voorkomen dezer bacteriën hebben verzameld: ons onderzoek heeft als voornaamste uitkomst, dat ook buiten tijden van epidemieën en pandemieën van influenza het tot de

¹⁾ E. COODPASTURE. American Journ. Med. Sc. Vol. 158. 1919.

²⁾ l.c., bladz. 167.

uitzonderingen behoort, als men H. Pfeiffer niet in een etterig sputum, komende van een acuut of chronisch bronchitis proces aantreft. Hebben we dus eenmaal vastgesteld, dat het bronchiën-slijmvlies onder haar (weinige) microbiële indringers in hoofdzaak de *Haemophilus* als parasiet kent, dan is het vanzelf begrijpelijk, waarom men bij ziekten, die ontvankelijk maken voor luchtweg- en long-infecties in het algemeen, de *Haemophilus* in het meerendeel van die gevallen moet aantreffen, die gepaard gaan met een etterige bronchi(oli)tis, al of niet samen met haardpneumonie. —

Daar vele bacteriologen met dit feit niet voldoende rekening hebben gehouden en pas naar „influenza“-bacteriën gingen zoeken, toen opnieuw een pandemie uitbrak, ontstond vanzelf weer het schijnbeeld van een obligaat samengaan van influenza met talloze gevallen van infectie met de *Haemophilus* der luchtwegen.

Vatten we schematisch samen hoe men zich momenteel de pneumonieën bij influenza in hun ontstaan zou kunnen voorstellen, dan kan men dit als volgt doen:

I. *Pneumonische vorm der influenza* verwekt door het filtrabele influenzavirus (?).

Plaatselijke necrose der bloedvaten, haemorrhagieën, oedeem, necrose van het alveolair epitheel met wandstandig fibrineus exsudaat (hyaline „membraan“ van WALKER, COODPASTURE en MAC CALLUM). Thrombosenvorming.

II. *Secundaire bacteriële influenza-pneumonie.*

A) samen met pneumonische influenza.

B) zelfstandig (?).

Infecteerende microbe:

- a) *Pneumococci*: conflueerende haard-pneumonie of lobaire pneumonie,
- b) *Streptococci*: etterige of fibrineus-necrotiseerende tracheo-broncho-bronchiolitis met haardpneumonieën of interstitieele pneumonie; of uitgebreide haemorrhagisch oedemateus necrotiseerende conflueerende haardpneumonie,
- c) *Staphylococci*: fibrineus-necrotiseerende tracheo-bronchitis; haardpneumonie; sterke neiging tot abscedeering.
- d) H. Pfeiffer: etterige tracheo-broncho-bronchiolitis met kleine (miliaire) haardpneumonie;
zeldzaam: vrij groote conflueerende cellig-etterige haemorrhagische conflueerende haardpneumonie (MAC CALLUM).
Zeldzaam: abscedeering in de long en etterige pleuritis.
- e) Gangraenverwekkers: longgangraen met abscessen.
- f) Andere verwekkers: *Friedländerbacteriën*. *Pasteurella*
(HUNDESHAGEN)¹⁾ en andere.
- g) Menginfecties.

¹⁾ HUNDESHAGEN. Mediz. Klinik. 1919. 40. 1008.

Pleura-infecties voornamelijk bij de onder *a*, *b*, *c*, *e* en *f* genoemde infecties.

Epidemische influenza.

De epidemische influenza onderscheidt zich van de pandemische in hoofdzaak door de geringe uitbreiding, de minder groote pneumoniemortaliteit en ook door het streng gebonden zijn aan meteorologische factoren, waarvan het mechanisme even belangrijk als onbekend is. Voor zoover wij weten, zijn de duidelijke epidemieën na 1919 in Europa en Amerika opgetreden in de maanden December en Januari. De longcomplicaties kunnen hetzelfde karakter hebben, als die tijdens de pandemische influenza, waarvan wij ons gedurende de laatste epidemie (Januari 1937) nog weer eens konden overtuigen.

Onze waarnemingen in de Tropen over de epidemiologie der infecties met *H. Pfeiffer* doen duidelijk zien, hoe geheel verschillend de daar waargenomen ziektebeelden waren van die der influenza-pneumonieën (resp. pneumonische influenza).

We hebben reeds gezegd, dat het mogelijk is, dat slechts één dezer epidemieën ingeleid is door een filtrabel influenza-virus en de andere uitsluitend als gevolg van een meteorologische constellatie ontstonden, doch ook bij de „influenza” in September 1929 ontbraken de beelden der secundaire cocceninfectie der longen en beperkten de „secundaire” luchtweginfecties zich in hoofdzaak tot etterige bronchitiden. Als tegenhanger daarvan kan genoemd worden het feit, dat in de groote influenza-pandemie in 1918 in Simau blijkens de hospitaal-statistieken 30 Inlanders in de maand November overleden aan „pneumonie” ($1\frac{1}{2}\%$ der totale bevolking).

In het algemeen kunnen we zeggen, dat het verband tusschen epidemische en pandemische influenza nog een duister hoofdstuk in het influenza-probleem is. Door LAIDLAW is de veronderstelling geopperd, dat de pandemie van 1918 door het varkeninfluenza-virus zou zijn veroorzaakt.

HOOFDSTUK XIX.

H. PFEIFFER ALS PROTOTYPE VAN EEN UBIQUITAIRE COMMENSALE PARASIET (VAN LOGHEM ¹⁾).

Ontvankelijkheid voor de infectie met H. Pfeiffer. Secundaire en primaire bronchitiden.

Uit onze studie volgt, dat H. Pfeiffer een commensale parasiet par excellence is, van een minstens even groote pathogene beteekenis voor den mensch als de pneumococcus.

We hebben reeds gezegd, dat de ontvankelijkheid van den gezonden mensch voor de infectie met deze kiem uiterst gering moet zijn. Niet alleen volgt dit uit de vele mislukkingen, die geboekt zijn bij experimenteele infecties met cultures van H. Pfeiffer, doch ook de groote zeldzaamheid van contact-infecties bij acute en chronische etterige bronchitis is hiervoor een duidelijke aanwijzing. Wij zelf hebben een onmiskenbare contact-infectie op de ziekenzalen nog niet waargenomen. Het is dus wel zeker, dat meestal een specifieke verzwakking van den gastheer moet plaats vinden om H. Pfeiffer parasitair te doen worden.

De ontvankelijkheid kan van huis uit verhoogd zijn door constitutioneele factoren (exudatieve diathese), evenals we dit kennen voor infecties met pneumococcen van de long.

Verhoogde ontvankelijkheid toonen verder het debiele jonge kind en het senium. Wat deze verhoogde constitutioneele of secundaire ontvankelijkheid bepaalt, ontgaat ons tot op heden ten eenenmale.

Er bestaan verder een reeks specifiek verzwakkende factoren, die H. Pfeiffer ook bij niet constitutioneel ontvankelijken van commensaal tot parasiet kunnen maken. Dit zijn operatieve ingrepen, narcose, (uitputtende) infectieziekten, diabetes, nephritis en waarschijnlijk ook (cardiale) longstuwing.

Verder bestaan er ziekten door filtrabele vira of andere bacteriën veroorzaakt, die ontvankelijk maken voor H. Pfeiffer, doch ook voor pneumococcen en streptococcen, doordat de primaire infectieziekte waarschijnlijk zelf de luchtwegslijmvliezen en longen indringt. Voorbeelden hiervan zijn de influenza, de mazelen en de pertussis.

Moelijker is het, zich een voorstelling te maken van het ontstaan van de „primaire” etterige bronchitis.

Het is ons opgevallen, dat bij vele lijders in Simau met „primaire” katarrhale processen, H. Pfeiffer in de sputa domineerde, terwijl de

¹⁾ J. v. LOGHEM. Commensale infectie. Nederl. T. v. Geneesk. 1929. II. p. 5460.

„secundaire” luchtweginfecties na operaties of infectieziekten, die wij in Groningen zagen, meerendeels een gemengde flora vertoonen.

Men ziet hetzelfde verschijnsel bij de pneumococcieën van de long, doch hier kan de analyse van het pneumococcentype reeds iets verder helpen.

We zien n.l. bij de pneumococceninfecties schematisch twee groote ziektegroepen: 1: de pneumococcenhaardpneumonie en 2: de genuïne croupeuze pneumonie (van de beelden bij influenza zien we hier verder af).

De pneumococcenhaardpneumonie zien we meerendeels bij verzwakte individuen optreden (senium, postoperatief, infectie-, of andere uitputtende ziekten) en zij zijn naar onze ervaring gewoonlijk vergezeld door een infectie der bronchioli door *H. Pfeiffer*. Het pneumococcentype-beeld hierbij gevonden is een geheel ander dan dat bij de genuïne croupeuze pneumonie (o.a. eigen onderzoekingen).

De „secundaire” haardpneumonie wordt veroorzaakt door de typen II, III ¹⁾ en de X-groep, de genuïne pneumonie in Holland voor het allergrootste deel door type I en enkele bepaalde X-typen (vooral 5 en 7). We kunnen hieruit met zekerheid afleiden, dat onder de pneumococcentypen, type I het meest parasitaire is en bij verzwakking van den drager tot infectie aanleiding kan geven. Genoemd zijn als oorzaken van dezen verminderden weerstand o.a. kou vatten en bepaalde meteorologische constellaties (winter en voorjaar). Ook onmiddellijke parasitaire contactbesmettingen met *pneumococcus* I zijn beschreven, zooals reeds van ouds de pneumonie-endemieën in kazernes, gevangenissen en bepaalde gemeenschappen bekend zijn ²⁾. (Zie ook onze waarnemingen in Simau, blz. 90).

Het veelvuldig samengaan van pneumococcen en *H. Pfeiffer* bij de haardpneumonie (broncho-pneumonie) zal men moeten verklaren uit het feit, dat beide infectoren dikwijls samen als commensalen in de neuskeelholte voorkomen en bij verzwakking van het individu dan tegelijkertijd parasitair kunnen worden.

Het zou nu kunnen zijn, dat bij de „primaire” etterige bronchitides, zooals wij ze in Simau regelmatig hebben gezien ook een bepaald parasitair type van *H. Pfeiffer* een rol als infectie-verwekker speelt, te vergelijken met de rol van *pneumococcus* type I bij de pneumococcieën van de long. De infectie met *H. Pfeiffer* was in Simau in hoofdzaak afhankelijk van meteorologische factoren en het optreden ervan liep aldaar niet parallel met dat van de pneumonieën. Een andere mogelijkheid zou zijn, dat de gevallen van primaire etterige bronchitis altijd secundair zijn aan een infectie met een filtrabel influenza-„achtig”-virus, dat dan specifiek zou moeten verzwakken voor infecties met *H. Pfeiffer*, doch we vinden dit op grond der waargenomen ziekteverschijnselen in Simau niet waarschijnlijk, evenmin als wij dit in

¹⁾ Type II en III komen in ons land als verwekkers van croupeuze pneumonie zeldzaam voor (eigen observaties).

²⁾ Zie b.v. E. WALBRUCH. Die lobäre Pneumonie (type I) als epidemische Erkrankung. Z.f. Hyg. Bd. 117. 1936.

het algemeen kunnen aannemen voor infecties met pneumococcen van het type I.

De practische beteekenis van het onderzoek op H. Pfeiffer in de kliniek voor diagnose en therapie.

De practische beteekenis van het vinden van H. Pfeiffer in etterige sputa is het feit, dat daarmede vastgesteld wordt, dat een acute of chronische slijmvliesetting van het bronchiënslijmvlies bij den desbetreffenden patiënt bestaat. Reeds door DAVIS (1906) en LUETSCHER (1915) werd dit feit gebruikt om tijdig een tuberculeuze infectie als onwaarschijnlijk te kunnen beschouwen, en ook wij hebben gevonden, dat bij „gewone” acute of chronische bronchitis, resp. broncho-bronchiolitis met haardpneumonie dikwijls veel te lang aan tuberculose werd gedacht en in het sputum uit den treure naar tuberkelbacillen werd gezocht, terwijl de flora der haemophiele bacteriën over het hoofd werd gezien, of als onbelangrijk werd beschouwd.

Iederen internist is het trouwens bekend, hoe dikwijls gevallen van chronische etterige bronchitis jarenlang voor tuberculose wordt gehouden.

Men moet echter altijd bedenken, dat de acute of chronische etterige bronchitis door H. Pfeiffer verwekt, een tuberculeus proces kan vergezellen. Hetzelfde geldt voor allerlei andere processen. Zoo kan zich b.v. onder een obstrueerend bronchuscarcinoom of een corpus alienum een etterige bronchitis ontwikkelen, door H. Pfeiffer verwekt.

Het belang van het vinden van H. Pfeiffer is echter altijd (met uitzondering van dat in sputa uit tuberculeuze cavernen en uit de nasopharynx en neus-sinus), dat men tot de besliste uitspraak van bronchitis kan komen.

Zoo kan men licht brengen bijvoorbeeld bij lijders, waarbij een etterige chronische of acute bronchitis naast oude tuberculeuze haarden wordt aangetroffen en daarmede vermijden, dat het geheele proces bij dergelijke lijders voor tuberculose wordt gehouden.

Vindt men de bacteriën bij acute pneumococceninfectie der longen, dan wijst dit eveneens op het bestaan van een acute of chronische etterige bronchi(oli)tis naast het pneumonische proces. Bij chronische processen bestaan dan meestal tevens bronchiëctasieën. Het abnormale verloop van pneumonieën kan veroorzaakt worden door meng-infecties met bacteriën van PFEIFFER.

Voor een nauwkeurige analyse der klinische beelden, die met den naam van broncho-pneumonie bestempeld worden, is het zoeken naar en definiëren van H. Pfeiffer onmisbaar.

In de eerste plaats bestaat het ziektebeeld der acute en subacute broncho-bronchiolitis (capillaire bronchitis) met of zonder miliaire (microscopische) haardpneumonieën en atelektasen, dat door deze bacterie veroorzaakt wordt, en ten tweede worden pneumococchenhaardpneumonieën zeer dikwijls vergezeld door een etterige broncho-bronchiolitis door H. Pfeiffer veroorzaakt.

Therapie:

Het ligt voor de hand naast de gewone therapie bij subacute of chronische gevallen van etterige bronchitis vaccintherapie te beproeven. In de Tropen was ons het maken van auto-vaccins te bezwaarlijk om deze methode systematisch te probeeren.

In Groningen hebben we een reeks lijders met chronische etterige bronchitis behandeld met auto-vaccin bestaande uit H. Pfeiffer. We hebben niet den indruk, dat wij daarmee iets bereikt hebben. De resultaten dezer behandeling zijn moeilijk te beoordeelen. Bij een deel dezer lijders komen de acute exacerbaties ook vanzelf tot betrekkelijke rust.

Acute gevallen van broncho-bronchiolitis zien wij te weinig om in korten tijd een zelfstandig oordeel te krijgen over de vaccintherapie daarbij. Vooral voor kinderartsen ligt hier een observatie-terrein open.

HAEMOPHILUS INFLUENZAE (PFEIFFER)
AS AN UBIQUITOUS CAUSE OF ACUTE AND CHRONICAL
PURULENT BRONCHITIS.

SUMMARY.

For about nine years the author has made a systematic study of the incidence and the pathogenicity of the haemoglobinophilic bacteria in acute and chronical diseases of the respiratory tract and of the lungs.

Part of these investigations have been performed in the Natives and Europeans, employed by the Mining-Company, „Simau” (South Sumatra, D. E. I.) and the other part in the Medical Department of the University Hospital at Groningen, Netherlands.

The results of these investigations were as follows:

Bacteriology of the haemoglobinophilic bacteria in general:

It should be realized that the *Haemophilus influenzae* (PFEIFFER) most probably represents a group of micro-organisms.

The analysis of this group is still at an early stage. A simple routine method is given to determine whether isolated strains require X- and V-factors for their growth. For this purpose agar-slants, containing X-factor, which can be easily prepared, are supplied with V-factor by a stab-culture of staphylococci.

The indole test can be easily performed as a ring test on the water of condensation of the Levinthal-agar tubes.

The strains, found in purulent sputa from the bronchi or the bronchioles in cases of acute or chronical suppurative bronchitis (with bronchiectasis) always want X- and V-factors for their growth.

The observations of Miss PITTMAN in 1932 about the type-specificity of haemoglobinophilic bacteria, cultured from cases of purulent meningitis have been corroborated. The growth of the type-specific strains on Levinthal-agar is different from that of the PFEIFFER bacteria cultured from sputa, namely showing strong iridescence of the colonies in transmitted artificial- or sunlight. Most of the strains from purulent meningitis, cultured in the Netherlands, belong to a definite type (*b*). They kill rabbits on intravenous inoculation with marked bacteraemia.

A rapid diagnosis is possible by agglutination with type-specific serum on a slide at a low temperature.

As the bacteria, described by COHEN in 1909, is probably identical with this type *b*, we propose to designate the whole bacteriumgroup for the presence as the COHEN-PITTMAN type. Miss PITTMAN found already 6 subtypes (*a—f*) in this group. It is important that this group is also found in purulent sputa. Among about 90 sputum strains we found eight times type-specific strains, among which five times type *b*, once type *c*, once type *e* and once a still undetermined type. The sputa were from cases of chronical bronchitis, pneumococcic-pneumonia and postoperative broncho-pneumonia, all clinically observed by ourselves. The cases were quite independent of the prevalence of influenza. We ascribe to this group of bacteria the ability to cause suppurative bronchitis. The COHEN-PITTMAN type has nothing to do with the aetiology of influenza. R-variants of the COHEN-PITTMAN bacterium, cultured in vitro, have the same appearance as the strains of the PFEIFFER bacterium. We think it utterly improbable, however, that the PFEIFFER bacterium is only to be considered as an R. variant of type-specific strains.

- Our opinion is based on the following arguments:
1. H. PFEIFFER as a pathogenic micro-organism, can be isolated from sputum in far more cases than H. COHEN-PITTMAN. Such a high incidence of cases with only R-variants in the foci of infection would stand alone in bacteriology, as far as we know.
 2. The cases, in which we isolated H. COHEN-PITTMAN from the sputa, were not associated with unusually severe bronchitis or broncho-pneumonia.
 3. As subtype *b* is the most frequent and probably also the most parasitic subtype of H. COHEN-PITTMAN, it should be expected that in a great number of strains of H. PFEIFFER, the R-variants of subtype *b*, as judged by agglutination tests, would be of rather frequent occurrence. According to our own experience this is not the case.

The failures of previous investigators to demonstrate the pathogenicity of meningitis-strains for rabbits, are probably due to the fact that they have unknowingly carried out their experiments with R-strains.

The occurrence of H. Pfeiffer in common catarrhs of the respiratory tract.

The frequency of the various catarrhal affections, observed in the Tropics (1928—1931), was as follows:

Suppurative broncho-bronchiolitis without considerable involvement of the lung tissue	20
Suppurative bronchitis, respectively tracheo-bronchitis . . .	110
Suppurative tracheitis	75
Some cases of broncho-bronchiolitis showed the same clinical pictures as described by HAMMOND, ROLLAND, SHORE, ABRAHAMS, HOLLINGS, EYRE and FRENCH at the English front in 1917. None of these cases ended lethally, however.	

In the above-mentioned cases *H. PFEIFFER* was found in 100 per cent, 90 per cent and 97 per cent respectively, and in 75 per cent, 50 per cent and 39 per cent practically growing in pure cultures.

These epidemics of acute catarrhal affections occurred in the Tropics twice a year: in April—May and in September—October (November).

Whether a virus infection also played a predominant part, remained unestablished, but one of the epidemics (September 1929) differed from all the others in being more widespread and in showing a short febrile period in 50 per cent of the cases, with high fever, often intermittent and associated with a suppurative nasopharyngitis. In this epidemic, infection with influenzal virus probably occurred as a complication. Bacteriologically *H. PFEIFFER* again predominated in these cases. Pneumococcal infections played an almost negligible role during this epidemic.

In the Netherlands we had no opportunity for epidemiological observations. Thus our investigations were restricted to isolated cases, accidentally observed. As a rule, however, we saw the same acute clinical pictures as in Simau and every time *H. PFEIFFER* in the sputa.

In Holland the cases of chronic suppurative bronchitis could be examined more carefully than in the Tropics.

In these cases the bronchi are always more or less dilated, as shown by radiograms after lipiodol injection.

The results of the bacteriological analysis of the purulent sputa are summarized as follows (cases with fetid sputum being left out of consideration):

1. The mucopurulent sputa in cases of chronic suppurative bronchitis always contain a bacterial flora.
2. Usually this flora is relatively simple. Only in the minority of cases more than two varieties of micro-organisms were found and only rarely more than three.
3. Nearly always (in 95 per cent of the cases) the bacterium(group) of *PFEIFFER* is found and in 40 per cent of the cases it is practically the only micro-organism that is present.
4. We did not observe any cases presenting exclusively micrococcus catarrhalis-, pneumo- or streptococcic flora.
5. In two cases the sputa contained a member of the *Pasteurella*-group and no *H. Pfeiffer*.

Just as in the cases of acute bronchitis, the above mentioned results of the bacteriological analysis were obtained both for Europeans and Natives in the Tropics. Thus these results, too, are of general importance.

Further *H. Pfeiffer* was nearly always found in cases of acute or chronic suppurative bronchitis, which were complicated by other diseases (Pneumonia, tuberculosis, asthma).

In the majority of cases of common lobular pneumonia in elder persons *H. Pfeiffer* was found together with pneumococci of the types II and III and of group X.

Streptococcal broncho-pneumonia was only observed after infection with scarlet fever. We had no opportunity to observe cases of measles in broncho-pneumonia.

In post-operative cases of bronchitis or broncho-pneumonia *H. Pfeiffer* was also of frequent occurrence (in eleven of the twelve cases), generally together with pneumococci of group X.

From a review of the literature about the incidence of *H. Pfeiffer* it appears, that the occurrence of this bacterium group was described in nearly every year between the last two pandemics (of 1889 and 1918), partly in measles, whooping-cough and acute and chronical catarrhal suppurative affections of the bronchial mucous membranes, as has been pointed out especially by American authors: BOGGS (1905), LORD (1905), DAVIS (1905, 1908), LUETSCHER (1915).

Summarizing our own findings and the data from the literature on the occurrence of this haemophilus group, we have come to the following conclusions.

H. Pfeiffer as a cause of acute and chronical suppurative affections of the mucous membranes of the respiratory tract.

The following questions had to be answered.

1. *Are the bacteria belonging to Pfeiffer's group saprophytes or parasites?*

The bacterium is generally considered as a parasite.

From the experiments of CECIL and BLAKE a given strain appears to have parasitic properties for the mucous membrane of the respiratory tract from the sinus of the nose to the mucous membrane of the smallest bronchioles. Moreover they could produce broncho-pneumonia in their animals.

We regret that it is not quite certain whether their strain is not type-specific according to PITTMAN.

The fact of the matter was, that it was isolated from a thoracal empyema in an infant. It is already known that specific strains may be the cause of such empyemas (PITTMAN).

In small experimental animals the bacteria, also in small quantities, may produce marked suppuration (rabbit, guinea-pig, mouse).

Attempts to produce experimental infections in man only resulted in a tracheo-bronchitis in some cases (CECIL and STEFFEN, WALKER, SMORODINTSEFF, DROTZSKERSKAYA, OSTROVSKAYA, SHISHKINA), but as a rule failed completely.

These results indicate that a healthy person is but very slightly susceptible to infection with this bacterial group.

2. *Is H. Pfeiffer a well-defined micro-organism, or does it belong to a group of micro-organisms, as e.g. the various pneumococcal types belong to the group of the pneumococci?*

Up till now this question cannot be answered with certainty. The COHEN-PITTMAN bacterium represents the only clearly differentiated type within this group.

The haemolytic and non-haemolytic para-influenza bacteria probably do not play any part at all in the causation of bronchitis.

At the present time there only remains a classification into indole forming and not indole forming strains. Further investigations on this problem are urgently needed.

3. *Can H. Pfeiffer play a primary pathogenic rôle or does it only cause secondary infections in association with preceding or simultaneous invasion of a filtrable virus or other micro-organisms?*

In common colds, measles and whooping-cough, H. Pfeiffer certainly plays a secondary part. The discovery of the influenzal virus (SMITH, LAIDLAW, and ANDREWES) made the secondary part of H. Pfeiffer in influenza nearly a certainty. Further H. Pfeiffer plays a primary infectious part in conditions of decreased resistance after operations (anaesthesia) or in exhausting infective diseases.

At the present time we do not yet know for certain whether H. Pfeiffer may be the primary aetiologic agent in epidemics of acute suppurative catarrhal inflammation of the mucous membranes of the respiratory tract,

It is possible that such epidemics are due to primary infections with filtrable viruses; at any case their occurrence is secondary to certain meteorological circumstances, both in the Tropics and in the frigid zone. The nature of these circumstances is not known.

In the Tropics refrigeration certainly does not play a predominant part; in Europe it may be a factor.

4. *Where does H. Pfeiffer produce its primary lesion?*

H. Pfeiffer is a surface parasite. Some cases of pneumonia are said to be caused by H. Pfeiffer. This expression causes confusion. The majority of infections with H. Pfeiffer do not produce larger pulmonary lesions. At most miliary lobular pneumonias (and atelectasis) develop.

Only in epidemics of influenza exceptions have been observed (MAC CALLUM), probably because immunity markedly decreases in cases of influenza.

Thus it is a rarity that H. Pfeiffer acts as an invader of pulmonary tissue, which differentiates it markedly from pneumococci, streptococci and staphylococci in a biological sense.

5. *What clinical pictures are produced by H. Pfeiffer?*

The acute catarrhal suppurations of the mucous membranes of the respiratory tract are admitted by many authors to be caused in some cases by H. Pfeiffer. In chronical suppurative bronchitis H. Pfeiffer is generally considered as a saprophyte. We are of the opinion that this view is untenable and consider H. Pfeiffer as the aetiological agent in both acute and chronical suppurations of the bronchial mucous membrane.

H. Pfeiffer as a ubiquitous commensal parasite of the respiratory tract.

Previous investigations give the impression that *H. Pfeiffer* is *sometimes* found in cases of acute and chronic bronchi(oli)tis. Some investigators still consider the bacterium to be the aetiological agent in influenza, may it be then as an obligatory „microbe de sortie” (NICOLLE) of the influenzal virus.

On the ground of our investigations we have come to the conclusion, however, that the bronchial mucous membrane can be infected by but few groups of micro-organisms and that among these the group of *Haemophilus* is the principal and most parasitic. Besides this group the micrococcus catarrhalis plays a less important rôle in the causation of bronchitis, but the latter rarely penetrates far into the bronchial tree.

Whether the pneumococcus alone is able to produce acute suppurative bronchitis is still uncertain and in our opinion improbable. The streptococcal group plays, except during an epidemic prevalence of influenza or measles, a subordinate part in the causation of bronchitis

The chief result of our investigations is that *H. Pfeiffer* is rarely missed in purulent sputum from cases of acute or chronic bronchitis,

Did we come to the conclusion that, among the few invaders of the mucous membrane of the respiratory tract, the *Haemophilus* group is chiefly found as a parasite, then it is conceivable, why among diseases which are the cause of an increased susceptibility to infections of the respiratory tract and the lungs in general, *H. Pfeiffer* is found in the majority of those cases which are associated with a suppurative bronchi(oli)tis, together with broncho-pneumonia or not. As many bacteriologists did not sufficiently take account of this fact and did not search for influenza bacteria until a new pandemic broke out, a great many cases again presented the (deceptive) picture of influenza, obligatory associated with infection with *Haemophilus* of the respiratory tract.

From the present investigation it follows that *H. Pfeiffer* is a commensal parasite (VAN LOGHEM). The susceptibility of healthy men is very low, which follows from the poor results obtained in experimental infections and from the fact that acute and chronic suppurative cases of bronchitis are not infectious.

Increased susceptibility for the infection with *H. Pfeiffer* may be constitutional (exudative diathesis); there is also increased susceptibility in the debile infant, in old age, after operation, in exhausting infective diseases, diabetes, nephritis and congestion of the lungs.

Such diseases as measles, influenza, whooping-cough also debilitate otherwise healthy children and adults for *H. Pfeiffer*, but also for pneumococci and streptococci.

Primary acute suppurative bronchitis may be caused by more parasitic subtypes of *H. Pfeiffer*, comparable with lobar pneumonia, which is generally caused by type I (in Holland). It is conceivable, however, that infections with filtrable viruses also play a rôle here,

but minding the clinical symptoms of these affections we do not think it probable.

Clinical application of the examination for haemophilic bacteria to diagnosis and therapy of acute and chronical bronchitis.

The practical significance of the occurrence of *H. Pfeiffer* is the fact that its presence indicates an acute or chronical suppuration of the bronchial mucous membrane in the case in question. DAVIS (1906) and LUETSCHER (1911) already availed themselves of this fact, which enabled them to consider tuberculosis improbable, at an early stage. We, too, experienced that in many cases of „common“ acute or chronical bronchitis, respectively broncho-bronchiolitis with broncho-pneumonia one thought much too long of tuberculosis. The sputa were ad nauseam examined for tubercle bacilli, while the flora of the haemophilic bacteria was overlooked or considered to be of no importance.

It is, indeed, known to every specialist-internist, how often chronical suppurative bronchitis is mistaken for tuberculosis for years.

It should always be borne in mind, however, that the acute or chronical suppurative bronchitis, due to *H. Pfeiffer*, may be associated with a tuberculous process. The same can be said of alle sorts of other processes.

Thus a suppurative bronchitis, due to haemophilic bacteria, may develop e.g. under an obstructive bronchial tumour or foreign body.

The importance of the occurrence of *H. Pfeiffer* with exception of the occurrence in sputa from tuberculous cavities and from nasopharynx and sinus of the nose, is, however, that the diagnosis of bronchitis can be made with certainty.

Cases in which suppurative chronical or acute bronchitis is found together with old tuberculous lesions, become susceptible to ready diagnosis; thus avoiding that the whole process is mistaken for tuberculosis.

The occurrence of the bacteria in cases of acute pneumococcal infection of the lungs, indicates the presence of an acute or chronical suppurative bronchi(oli)tis, together with pulmonary lesion. Chronical processes are generally accompanied by bronchiectasis. The unusual clinical course of some pneumonias may be caused by simultaneous infection with *H. Pfeiffer* in the bronchioles.

For an exact analysis of the clinical pictures denoted as broncho-pneumonia, the examination for *H. Pfeiffer* are indispensable.

Primarily there is the clinical picture of the acute and subacute broncho-bronchiolitis (capillary bronchitis) together with miliary (microscopical) lobular pneumonias and atelectases, which are caused by this bacterium and secondarily, pneumococcal broncho-pneumonia is, according to our experience very often accompanied by a suppurative broncho-bronchiolitis, due to *Haemophilus* of the respiratory

tract. This combined infection of the lungs and bronchi with pneumococci (generally types II and III and X-types) and H. Pfeiffer produces the common picture of „broncho” pneumonia in cases of chronical suppurative bronchitis with bronchiectasis or in weakened and (or) older patients.

Further detailed investigation on the pathogenesis of such broncho-pneumonias is desirable.

Therapy:

It stands to reason that, in cases of subacute or chronical suppurative bronchitis, besides the ordinary methods of treatment vaccine therapy should be given a trial. In the Tropics the preparation of autogenous vaccines was too laborious for systematic application of this method. At Groningen we have treated a number of cases with chronical suppurative bronchitis with an autogenous vaccine, chiefly prepared from H. Pfeiffer.

It is difficult to draw conclusions as to the effect of this treatment.

In a number of these cases the acute exacerbations will subside of themselves to some degree.

In many of the cases we did not see, however, the slightest success of the vaccine therapy.

The number of cases of acute bronchitis we have observed, is not sufficient to attempt an evaluation of vaccine treatment in such cases.

INHOUD.

	Blz.
HOOFDSTUK I: De huidige kennis van de aetiologische beteekenis van de influenza-bacterie (PFEIFFER) voor de influenza . .	9
HOOFDSTUK II: De theorie van het filtreerbare influenza-virus .	26
HOOFDSTUK III: De techniek van het onderzoek op H. Pfeiffer in sputum	30
HOOFDSTUK IV: De bacterie der zoogenaamde („influenza”) meningitis van COHEN en haar identiteit met smooth-variant (type b) van PITTMAN. Haemophilus type COHEN-PITTMAN.	38
HOOFDSTUK V: Het voorkomen van H. Pfeiffer bij acute etterige katarrhale infecties der luchtwegslijmvliezen	59
HOOFDSTUK VI: H. Pfeiffer bij lijders aan chronische mucopurulente bronchitis (Simau en Groningen)	101
HOOFDSTUK VII: H. Pfeiffer in sputa van lijders aan pneumococcenpneumonie	118
HOOFDSTUK VIII: H. Pfeiffer in het sputum van lijders aan haardpneumonieën	124
HOOFDSTUK IX: H. Pfeiffer bij lijders aan postoperatieve longcomplicaties	136
HOOFDSTUK X: H. Pfeiffer bij etterige bronchitides (bronchopneumonieën) van lijders aan infectieziekten (behalve „influenza”) en pneumococcenpneumonie	139
HOOFDSTUK XI: H. Pfeiffer in het sputum van lijders aan longtuberculose	141
HOOFDSTUK XII: H. Pfeiffer bij asthma-lijders	143
HOOFDSTUK XIII: H. Pfeiffer als commensaal in de neuskeelholte	145
HOOFDSTUK XIV: H. Pfeiffer bij influenzalijders	146

HOOFDSTUK XV: De literatuur over vondsten van H. Pfeiffer bij acute luchtweginfecties in het algemeen	147
HOOFDSTUK XVI: De pathogene beteekenis van H. Pfeiffer voor den mensch	156
HOOFDSTUK XVII: De haemoglobinophiele bacteriën der lucht- wegen als meest belangrijke parasieten der luchtweg- slijmvliezen in het algemeen	174
HOOFDSTUK XVIII: De rol van H. Pfeiffer bij de influenza. Het begrip influenzapneumonie en pneumonische vorm der influenza bij PFEIFFER, LEICHTENSTERN en de moderne schrijvers	180
HOOFDSTUK XIX: H. Pfeiffer als prototype van een ubiquitaire commensale parasiet (VAN LOGHEM)	186
SUMMARY: Haemophilus Influenzae (PFEIFFER) as an ubiquitous cause of acute and chronical purulent bronchitis	190

